UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 29

Contribution à l'Étude Anatomo-Clinique de la Néphropathie Lupique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

par

Claude CALVET

Ancien Externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté

Membres du Jury	MM. MERIEL	*Président*
	SOREL	
	PLANQUES	*Assesseurs*
	RUFFIE R.	
	GLEIZES	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE CLÉDER
28, rue de la Pomme

1962

CALVET (Claude). —

Contribution à l'Etude Anatomo-Clinique de la Néphropathie Lupique. —

Toulouse. Imp. Cléder. 1962, in-8° (104 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 29).

CALVET (Claude). —

Contribution à l'Etude Anatomo-Clinique de la Néphropathie Lupique. —

Toulouse. Imp. Cléder. 1962, in-8° (104 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 29).

CALVET (Claude). —

Contribution à l'Etude Anatomo-Clinique de la Néphropathie Lupique. —

Toulouse. Imp. Cléder. 1962, in-8° (104 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 29).

CALVET (Claude). —

Contribution à l'Etude Anatomo-Clinique de la Néphropathie Lupique. —

Toulouse. Imp. Cléder. 1962, in-8° (104 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 29).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0107

Contribution à l'Étude Anatomo-Clinique de la Néphropathie Lupique

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 29

Contribution à l'Étude Anatomo-Clinique de la Néphropathie Lupique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

par

Claude CALVET

Ancien Externe des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Membres du Jury	MM. MERIEL	*Président*
	SOREL	
	PLANQUES	*Assesseurs*
	RUFFIE R.	
	GLEIZES	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE CLÉDER
28, rue de la Pomme

1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LAZORTHES
1er Assesseur	BLANC
2me ASSESSEUR	N...
Doyens honoraires	GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER
Professeurs honoraires	MM. RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANT DUCUING, TAPIE, DELAS, RISER, SOL

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MERIEL, GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE P.
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture	SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie	GERAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique	N...
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique rhumatologique	RUFFIE R.
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	LAZORTHES
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE J.
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-Radiologie	MARQUES
Embryologie	BROUSSY J.
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine Légale et du Travail	PLANQUES
Médecine Sociale	BOUNHOURE
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Physico-Chimie	AUVERGNAT
Physiologie	LAPORTE Y.
Physiologie appliquée et Pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Propédeutique médicale	N...
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA
Bactériologie	ENJALBERT (Mme)
Pathologie médicale	LAPORTE J.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	LAPORTE Y.
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Histologie et embryologie	PLANEL
Parasitologie	RUFFIE J.
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Physiologie	MONTASTRUC
	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

AGREGES

	MM.
Médecine générale	MONNIER, RIBAUT, DELAUDE, CALAZEL, RASCOL
Chirurgie générale	ENJALBERT, FICAT, PASQUIE, SOUQUET, SARRAZIN

	MM.
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Obstétrique	ESPAGNO
Odonto-Stomatologie	CADENAT H.
Pédiatrie	BARDIER

AGREGES LIBRES

Anatomie	THOMAS
Ophtalmologie	DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	DULUCQ-MATHOU (Mme)
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Matière Médicale	VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique	STANISLAS
Zoologie	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles ..... CAUJOLLE (Mme)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	BREUILLAUD
Toxicologie	BROUSSY J
Sciences Physiques	PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	ROCHE
Secrétaire	BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS,
VERONIQUE ET CHRISTOPHE

A MON PERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES

A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur P. MERIEL

Professeur de Clinique Médicale
Médecin en Chef des Hôpitaux
Vice-Président de la Société Française de Cardiologie
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait le très grand honneur de nous accepter parmi vos élèves.

Nous avons eu chaque jour l'occasion d'apprécier votre enseignement et votre humanisme médical qui restera pour nous un exemple.

Vous nous avez permis de réaliser ce travail dans votre service.

Permettez-nous de vous remercier et de vous assurer de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et Puériculture
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous avons eu le privilège d'être votre externe et de bénéficier de votre enseignement et de vos conseils.

Vous nous avez permis de présenter dans notre thèse l'observation d'un malade de votre service.

Vous nous avez toujours réservé un accueil compréhensif et bienveillant.

Vous voudrez bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. PLANQUES

Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter de siéger à notre Jury de thèse.

Vous nous avez confié deux observations qui nous ont permis d'enrichir notre travail.

Nous vous exprimons notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur René RUFFIE

Professeur de Clinique Rhumatologique
Médecin des Hôpitaux

Nous vous disons ici toute notre gratitude pour avoir accepté d'être parmi nos juges.

Monsieur le Professeur L. GLEIZES

Maître de conférence agrégé de Pathologie expérimentale

Nous n'oublierons jamais votre bienveillance et l'intérêt que vous nous avez témoigné.

Soyez assuré de notre attachement.

A Monsieur le Docteur J. PUTOIS

Assistant des Hôpitaux

Vous avez bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.

Vous nous avez fait profité de votre expérience qui nous a permis de mener à bien ce travail, en particulier dans le domaine de la microscopie électronique.

Nous vous en remercions très chaleureusement.

A Monsieur le Docteur J.-M. SUC

Assistant des Hôpitaux

Vos conseils nous ont aidé dans l'élaboration de notre thèse.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MOREAU

Assistant des Hôpitaux

ET

A Monsieur le Docteur J. FABRE

Assistant d'Anatomie pathologique

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez bien voulu apporter au chapitre d'anatomie pathologique de notre étude.

A Monsieur le Docteur C. REGNIER

Ancien Chef de Clinique

Vous vous êtes intéressé à notre travail et vous nous avez toujours réservé un accueil amical.

Nous vous remercions bien vivement.

A Monsieur le Professeur G. DUPOUY

Membre de l'Institut
Directeur général honoraire du C.N.R.S.
Directeur du Laboratoire d'Optique électronique
Professeur à la Faculté des Sciences
Commandeur de la Légion d'honneur

Une partie de notre travail a été effectuée dans votre laboratoire d'optique électronique.

Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

A Madame QUERCY

Qui a effectué la partie technique des examens en microscopie électronique.

Nous vous remercions.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE CONFERENCES D'EXTERNAT

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

A TOUS NOS AMIS

INTRODUCTION

L'atteinte rénale s'inscrit au premier rang des manifestations viscérales du lupus érythmateux disséminé (L.E.D.) décrit par KAPOSI *en 1872.*

Par ordre de fréquence, elle se place immédiatement après les manifestations articulaires et bien souvent avant les signes cutanés typiques du lupus

Les nombreux travaux consacrés à l'étude de la néphropathie lupique ont permis d'en préciser les modalités cliniques et biologiques et d'en codifier les lésions anatomiques.

Nos thérapeutiques actuelles, antipaludéens de synthèse et corticothérapie ont, en prolongeant l'évolution du L.E.D., non seulement souligné la fréquence de l'atteinte rénale mais encore montré sa sévérité pronostique. Autrefois, la crise lupique et l'infection intercurrente étaient les façons de mourir de ces malades, actuellement l'insuffisance rénale apparaît comme la complication majeure, celle qui grève le plus lourdement le pronostic.

La pratique de la ponction biopsie rénale a permis de mieux connaître les lésions histologiques de la néphropathie lupique aux différents stades de son évolution et d'apporter des arguments positifs de valeur au diagnostic de cette affection.

L'exploration au microscope électronique en dehors de son intérêt descriptif indiscutable, permettant de compléter des descriptions histologiques souvent monomorphes, décèle avant l'histologie et parfois même avant l'atteinte clinique et biologique les lésions du glomérule rénal, précisant ainsi les modalités d'extrême début de la néphrite lupique. Elle contribue largement à donner une complète autonomie à cette grande maladie du collagène et ceci malgré les incertitudes qui planent encore sur son étio-pathogénie.

Notre travail, basé sur l'étude complète de cinq observations de L.E.D., nous a permis de reprendre l'étude clinique et biologique de la néphrite lupique, de dresser le tableau des différentes théories étiopathogéniques et surtout d'apporter notre contribution à la description des lésions anatomiques de cette affection.

PLAN

HISTORIQUE.

REVUE DE LA LITTERATURE.

CHAPITRE PREMIER. — NOSOLOGIE.

CHAPITRE II. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1) *La substance fibrinoïde.*

- *a*) Morphologie.
- *b*) Réactions tinctoriales.
- *c*) Constitution chimique.
- *d*) Topographie.

2) *Les corps hématoxiliques.*

- *a*) Aspect.
- *b*) Constitution.
- *c*) Siège et fréquence.

3) *Les lésions des différents viscères.*

4) *Les lésions rénales.*

- *a*) Aspect macroscopique.
- *b*) En microscopie optique.
- *c*) En microscopie électronique.

CHAPITRE III. — ETIO-PATHOGENIE.

1) *Théorie des collagénoses.*

2) *Théorie immunologique.*

3) *Théorie dysmétabolique.*

Chapitre IV. — CLINIQUE.

1) *Circonstances d'apparition.*

a) Age, sexe.
b) Fréquence.

2) *Manifestations cliniques diverses du L.E.D.*

3) *Manifestations rénales.*

A) Aspect clinique.

B) Diagnostic.
— signes biologiques.
— la ponction-biopsie du rein.

C) Diagnostic différentiel.

D) Evolution et pronostic.

E) Traitement.

OBSERVATIONS PERSONNELLES.

COMMENTAIRES.

HISTORIQUE

C'est vers 1825 que fut reconnu le lupus érythémateux. La première observation en fut donnée par Rayer (104) qui le décrivait comme une forme de « flux sébacé ». Biett, onze ans après, le nommait « érythème centrifuge » et le décrivait comme une « dartre rongeante qui détruit tout en surface ».

Le mérite d'avoir clairement défini les limites de l'affection cutanée revient à Hébra (61) et à Cazenave (25), celui-ci fut le premier dans son travail fondamental de 1851, à employer pour le désigner le terme de « lupus érythémateux ».

En 1872, Kaposi (68) distingue les deux formes cutanées : le « lupus érythémateux discoïde » et le « lupus érythémateux disséminé » ou « agrégé ». Il observe également les modifications histologiques du tissu conjonctif des couches papillaires de la peau qu'il nomme « dégénérescence hyaline » et Neumann (96) quelques années après, introduit le terme de « dégénérescence fibrinoïde » pour caractériser ces lésions.

Vers cette époque, l'observation de formes aiguës et d'atteinte viscérales à évolution grave et souvent fatale, fait considérer de façon nouvelle cette affection qui paraissait simplement chronique et cutanée. S'il faut atten-

dre 1904 pour que JADASSOHN (66) isole nettement la forme aiguë cutanée du lupus, KAPOSI (68) avait noté l'atteinte viscérale et en particulier pleuro-pulmonaire avec pronostic fatal dans la moitié des cas. BESNIER (16) en 1873, insiste sur les atteintes rénales et cardiaques et vers 1900, de nombreux cas de complications rénales sont rapportés par HALLOPEAU, CAFAVY, GALLOWAY, MAC-LEOD, LITTLE, SHORT, tandis que BROOKE (21) découvre « un petit rein blanc » à l'autopsie d'une malade qui avait présenté un lupus érythémateux et une protéinurie.

De 1888 à 1904, OSLER (98) rapporte plusieurs cas d'atteintes cutanée et articulaire, quelquefois associées à un purpura sous forme de syndrome de Schonlein-Hénoch et l'un de ces cas au moins présentait tous les signes qui sont actuellement retenus comme les critères du L.E.D.

En 1908, PERNET (101) souligne dans sa thèse la note polyviscérale avec atteinte rénale et l'évolution rapidement fatale chez dix malades ; il parle alors de « lupus érythémateux d'emblée ».

Dès lors était acquise la notion de maladie de système avec atteinte polyviscérale à prédominance rénale et souvent d'évolution rapide. D'autres auteurs la confirmeront. KEITH et ROWNTREE (70) en 1922 rapportent quatre cas de lupus érythémateux avec néphrite, en 1924 LIBMANSACHS décrit l'endocardite verruqueuse dans le lupus associée trois fois sur les quatre cas rapportés, à une atteinte rénale.

En 1947, LIAN, SIGUIER DUPERRAT et SARRAZIN (79) proposent le terme de « lupo-érythémato-viscérite maligne » qui met en évidence l'importance de l'atteinte visvérale et le potentiel évolutif de l'affection.

Mais parallèlement à ces constatations cliniques, des recherches étaient faites sur l'étio-pathogénie du lupus. Nous avons vu qu'en 1880 Neumann (96) à la suite de Kaposi (68) désigne les lésions du conjonctif sous-cutané par le terme de « dégénérescence fibrinoïde ». Pautrier (100) en France, vers 1930 émet l'idée d'une pathologie du collagène qui serait due à un trouble de son métabolisme. Mais c'est en 1941 que les travaux de Klemperer et coll. (73) introduisent vraiment la notion de « maladie du collagène ».

En 1948, les travaux de Hargrave (57), complétés en 1949 par ceux d'Haserick (61), mettent en évidence dans le lupus « le phénomène et le facteur " L.E. " », signes biologiques fondamentaux.

Ces travaux vont ouvrir la voie aux recherches immunologiques (Seligmann [110], Miescher [87]) et apportent au clinicien des éléments nouveaux pour le diagnostic du lupus. De nombreuses affections viscérales vont désormais pouvoir être rattachées au lupus malgré l'absence de stigmates cutanés ; ces formes ont été désignées par Brenner (19) du nom de « lupus sine lupo ».

Par la suite, de nombreuses publications de lupo-érythémato-viscérite soulignent la fréquence et la gravité de l'atteinte rénale : observations de Daugherty et Bagenstos (33) aux Etats-Unis ; observations d'Hamburger (56), Dérot (35), Milliez (88), Siguier (113bis), en France.

La connaissance anatomo-clinique de ces néphropathies a été approfondie ces dernières années grâce à la ponction-biopsie rénale. Plusieurs séries de cas ont été étudiés par Muerrcke (33 cas), Crosnier et Slama (14 cas), Soffer (54 cas).

Les conceptions sur le L.E.D. ont donc considérablement évolué. Envisagé d'abord comme une maladie

cutanée chronique, il est actuellement classé parmi les maladies de système avec multiples manifestations viscérales. L'atteinte rénale y tient une grande place, non seulement du fait de sa fréquence, mais surtout de par le retentissement important qu'elle a sur l'évolution du lupus, et la gravité pronostique que son existence implique.

CHAPITRE PREMIER

NOSOLOGIE

Le lupus érythémateux est une affection polymorphe ; la classification communément adoptée, comme la rapporte DUPERRAT (40), comporte quatre groupes :

— Groupe 1 : Lupus érythémateux localisé chronique ou lupus de Cazenave, comprenant deux sous-groupes :

  — le lupus érythémateux centrifuge de Biett.
  — le lupus érythémateux fixe ou discoïde,

— Groupe 2 : Lupus érythémateux disséminé chronique.

— Groupe 3 : Lupus érythémateux disséminé subaigu.

— Groupe 4 : Lupus érythémateux disséminé aigu.

Les deux premiers groupes concernent des affections essentiellement dermatologiques dont le pronostic vital est toujours excellent ; les deux derniers, au contraire, intéressent des affections dont les signes généraux sont importants et dont le pronostic restait toujours réservé, voire inéluctable, pour le groupe 4 avant l'ère de la corticothérapie.

Il existe toutefois des éléments de transition entre groupes et l'on a pu voir des lupus discoïdes précédant une forme disséminée aiguë souvent mortelle.

La nosographie reste pendante à moins de l'étayer sur un critère biologique unique et, de ce fait, sujet à caution qui serait la présence ou l'absence de cellules de Hargrave. Mais dans ce cas, toutes les formes de lupus doivent être réunies puisque certains auteurs (Rasponi) ont décelé la présence des cellules de Hargrave dans chacune d'elles.

Notre étude ne portant que sur les néphropathies lupiques, nous n'envisagerons que les formes de lupus à participation viscérale, c'est-à-dire les formes aiguës et subaiguës.

D'autre part, ces formes de lupus érythémateux représentent une des affections les plus caractéristiques des maladies du collagène telles que les ont définies Klemperer et coll. en 1941 (73).

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions rencontrées au cours du L.E.D. prédominent au niveau de la peau, du cœur et des vaisseaux. Deux points communs les réunissent : l'altération prédominante du tissu conjonctif au niveau des différents organes, et l'existence d'une dégradation particulière de certains noyaux des cellules du mésenchyme que Gross (53) a décrit le premier et nommé « corps hématoxyliques ».

Avant d'envisager l'aspect histologique du rein lupique, il ne nous paraît pas inutile de passer en revue les caractéristiques générales de l'histologie du L.E.D. :

— altération du tissu conjonctif et substance fibrinoïde,
— corps hématoxyliques,

puis de faire un rappel succinct des lésions viscérales les plus caractéristiques.

1) ALTERATION DU TISSU CONJONCTIF ET SUBSTANCE FIBRINOIDE.

La substance fibrinoïde est un aspect particulier et pathologique qui se rencontre au sein du tissu conjonctif de nombreuses affections :

— localisées : hygroma, altérations dégénératives tendineuses ;

— systématisées : elle est le substratum des lésions diffuses des maladies groupées par KLEMPERER dans le cadre des « maladies du collagène ».

La substance fibrinoïde est caractérisée par :
— sa morphologie,
— ses propriétés tinctoriales,
— sa constitution chimique,
— sa topographie.

a) **Morphologie de la substance fibrinoïde.**

En microscopie optique, elle présente un aspect homogène éosinophile, relativement acellulaire, réfringent (NEUMANN 96).

La microscopie électronique (VAN BRENEN 127, VOLPERS 131) révèle la ressemblance avec la fibrine. elle apparaît « en masses, denses, amorphes, opaques et sombres sans aucune structure » (PUTOIS 106).

b) **Propriétés tinctoriales.**

Ce sont elles surtout, qui caractérisent classiquement la substance fibrinoïde. Elles sont également identiques aux propriétés tinctoriales de la fibrine (MATOSSY-RAYMOND, 82).

La substance fibrinoïde provoque un virement net de la coloration du collagène par les colorants spécifiques :

— passage du bleu au rouge avec le Mallory orange G ;

— passage du jaune au rouge avec le safran ;
— passage du rouge au jaune avec le Van Gieson ;
— passage du bleu au rouge avec le trichrome de Masson ;

— elle acquiert une certaine réfringence qui se voit

sur les coupes colorées par l' Hématéine éosine safran ;

— elle présente des phénomènes de métachromasie mis en évidence par le bleu de toludine : sur une coloration bleue du tissu conjonctif les zones de substances fibrinoïdes sont teintées en rose ;

— enfin, elle donne la réaction des polysaccharides acides en présence du réactif de Schiff (technique de Mac Manus).

c) **Constitution chimique de la substance fibrinoïde.**

Grâce à l'histochimie et à l'emploi de la technique des anticorps fluorescents de Coons (30), la constitution chimique de la fibrinoïde a pu être précisée (Vaquez et Dixon, 128). Elle serait constituée par des globulines et surtout par une grande proportion d'alpha et gamma globulines (Mellors, Ortega 83, Vaquez, Dixon 128) qui traduiraient l'existence d'une réaction immunologique à son niveau ; nous verrons plus loin l'importance pathogénique de ces faits.

d) **Situation topographique de la fibrinoïde.**

Dans le L.E.D., elle est très souvent située dans les parois des artères de petit calibre où elle forme des masses ou des anneaux fortement réfringents et éosinophiles. D'après Klemperer (73) la répartition des lésions de dégénérescence fibrinoïde est la suivante :

— péricarde	:	70 %
— myocarde	:	35 %
— endocarde	:	55 %
— rate	:	90 %
— nécrose focale	:	85 %
— wire-loops	:	60 %

2) LES CORPS HEMATOXYLIQUES.

Si la substance fibrinoïde est commune à toutes les collagénoses, les corps hématoxyliques sont plus spécia-

lement rencontrés dans le L.E.D. Bien que certains auteurs aient mis en doute leur spécificité, à la suite d'observations isolées (Worken, Pollack), il est admis, à la suite de Klemperer (74) que ces corps sont bien spécifiques du L.E.D.: cet auteur insiste sur leur fréquence dans cette affection et leur absence dans un grand nombre d'affections voisines qu'il a recensées.

Gross (53) fut le premier à décrire les corps hématoxyliques et signale leur présence au niveau des végétations de l'endocarde. Klemperer (72) fait leur étude histologique en 1950.

a) **Aspect.**

Ce sont des « paquets sans structure, pourpres, ovoïdes » (Gross) pouvant se grouper en amas. De forme et de taille variables ils rappellent le plus souvent les noyaux cellulaires du mésenchyme. Il est possible de trouver des formes de passage entre certains noyaux de ces cellules en voie d'altération et les corps hématoxyliques (Miescher 87).

b) **Constitution.**

Les corps hématoxyliques sont formés (Godmann 51)

— d'acides désoxyribonucléiques,
— de protéines,
— de polysaccharides.

Leur constitution démontre leur origine nucléaire. Ils proviendraient d'une altération du noyau des cellules du mésenchyme sous l'influence d'un facteur plasmatique qui pourrait être le facteur « L.E. ». Il existerait donc une certaine parenté entre les corps hématoxyliques et la cellule de Hargrave (Klemperer 72).

c) **Siège et fréquence.**

Ils prédominent au niveau du cœur, du rein, des ovaires et des ganglions, mais on peut les rencontrer

dans tous les autres tissus. Si Gueft et Laufer (55) les rencontrent dans 95 % des cas, Muehrcke (94) ne les signale que 7 fois sur 66 cas.

3) LES LESIONS DES DIFFERENTS VISCERES.

En dehors de l'atteinte rénale, les organes les plus fréquemment atteints sont :

— l'endocarde,
— la rate,
— les vaisseaux.

a) L'endocarde.

Dans 30 % des cas il existe une endocardite verruqueuse, constituée par de petites élevures de la taille d'une tête d'épingle, qui n'ont pas de tendance à s'ulcérer. Microscopiquement, ces végétations sont formées par une matière éosinophile contenant de nombreux débris nucléaires, pycnotiques, des corps hématoxyliques, libres ou groupés en amas.

b) La rate.

Parfois hypertrophiée, elle a une capsule épaissie. La coupe montre des zones de nécrose. L'histologie révèle une fibrose « en pelure d'oignon », anneaux concentriques autour des artères pénicillées.

c) Les vaisseaux.

Leurs lésions sont les plus importantes après celles du cœur et des reins. C'est une atteinte diffuse du système vasculaire qui conditionne d'ailleurs les lésions viscérales.

La première description a été faite en 1935 par Baehr et Klemperer (7). Pour ces auteurs, il s'agit d'une atteinte de la paroi vasculaire. Au début il se forme un dépôt de substance homogène éosinophile dans la partie interne de l'intima, et entre les fibres muscu-

laires de la média ou de l'adventice. Plus tard il se constitue un anneau fibrinoïde complet avec destruction des éléments cellulaires et élastiques et prolifération des éléments cellulaires adventitiels.

Gross (53), qui décrit les lésions vasculaires rencontrées dans le myocarde, considère que c'est la lumière vasculaire qui est encombrée d'une « matière granuleuse pouvant contenir des corps hématoxyliques, tandis que l'endothélium est turgescent ».

4) LES LESIONS RENALES.

Leur fréquence dans le L.E.D. est considérable. Harvey (58) trouve une altération histologique du rein chez 34 de ses 38 malades et, dans les séries d'autopsies les plus importantes, le pourcentage dépasse 75 % (Baehr, Klemperer 7, Soffer 120, Stickney 122). Muehrcke (94) en 1957, rapporte des résultats à peu près identiques à la suite de l'étude systématique des néphropaties lupiques au moyen de la ponction biopsie rénale.

a) Aspect macroscopique.

C'est en général, l'aspect d'un rein de glomérulonéphrite aiguë (Klemperer 7) ou de néphroangiosclérose maligne.

b) Microscopie optique.

La microscopie optique montre la prédominance des lésions au niveau du glomérule. Ce sont des altérations vasculaires siégeant sur les anses capillaires du floculus.

Klemperer (7) a décrit les divers types de lésions élémentaires du rein lupique ; Muehrcke et collaborateurs (94), grâce à la ponction biopsie, ont pu préciser les divers stades évolutifs et pratiquer une confrontation anatomo-clinique.

Divers types de lésions sont observés :

— épaississement de la membrane basale avec images de wire-loops,
— thrombi hyalins,
— nécrose fibrinoïde,
— corps hématoxyliques.

— L'épaississement de la membrane basale a été retrouvé dans tous les prélèvements étudiés par Muehrcke. Tantôt diffus, homogène, réalisant l'aspect de glomérulite membraneuse, il est plus souvent limité, inégal dans les diverses anses capillaires, plus net à la périphérie du floculus.

Ces caractères donnent une image rigide et métallique, le wire-loop de Baehr, Klemperer et Schiffrin (7). Ces auteurs trouvant cet aspect 13 fois sur 18 autopsies en ont fait un signe histologique, particulièrement important. Plus récemment, Muehrcke le retrouve seulement 38 fois sur 66 biopsies, et Slama (116) 10/23. Ces pourcentages modérés et le fait que les wire-loops sont retrouvés dans d'autres néphropathies (éclampsie, sclérodermie, hypertension maligne) leur enlèvent une partie de sa spécificité lupique.

— Les thrombi hyalins siègent dans la lumière des anses capillaires et semblent faire corps avec un segment de leur paroi. Allen (1) soutient qu'il ne s'agit que d'un épaississement verruqueux de cette paroi qui fait hernie dans la lumière du vaisseau. Ils peuvent être associés au wire-loop. Ils se voient au stade aigu ou avancé de l'affection. Muehrcke les rencontre 5 fois et Slama 10.

— La nécrose fibrinoïde ou surcharge fibrinoïde de la membrane basale correspond à la présence entre membrane basale et endothélium capillaire de substance fibrinoïde. Muehrcke les retrouve 21 fois sur 66 examens.

— Les corps hématoxyliques sont signalés dans le rein lupique par Klemperer en 1949. Ils siègent dans la lumière des capillaires glomérulaires, dans les foyers

nécrotiques, dans les thrombi hyalins. Cet auteur les retrouve chez 41 de ses 44 sujets, tandis que MUEHRCKE ne les rencontre que 7 fois sur 33 et SLAMA 3 fois sur 23. Les corps hématoxyliques sont les seuls éléments spécifiques, ils n'ont jamais été observés hors du lupus.

Les éléments cellulaires et capillaires participent aussi à l'élaboration des lésions rénales : prolifération endothéliale en foyers qui devient diffuse ultérieurement, souvent associée à l'épaississement de la membrane basale ; prolifération épithéliale qui réalise des images de croissants épithéliaux.

A côté des lésions majeures du glomérule les autres éléments du rein ne présentent que des atteintes discrètes.

— les vaisseaux préglomérulaires présentent fréquemment une nécrose fibrinoïde peu importante ;

— les tubes peuvent montrer une dégénérescence épithéliale, une atrophie ou une dilatation ;

— le tissu interstitiel est souvent œdématié ou envahi par la fibrose dans les zones correspondant aux glomérules les plus atteints.

Ces différentes images histologiques ne se retrouvent pas tout au long de l'évolution de la néphropathie mais correspondent plutôt à certains stades évolutifs que l'on peut schématiser grâce aux séries de biopsies faites par MUEHRCKE.

Au début, il existe seulement une glomérulite focale ou plus souvent diffuse. Ces lésions sont segmentaires, ne frappant qu'une partie du floculus. Elles comportent toujours des épaississements de la membrane basale avec dépôt de fibrinoïde et prolifération endothéliale. Les autres aspects, thrombi hyalins et corps hématoxyliques se rencontrent plus tardivement. Dès ce stade, les glomérules présentent des lésions d'âges différents.

Ultérieurement, la réaction fibrinoïde gagne tout le glomérule et une glomérulo-néphrite se constitue. Elle peut être membraneuse ou membraneuse et proliférative; dans un certain nombre de cas (5/22 pour MUEHRCKE) il s'agit d'une glomérulo-néphrite chronique. Au stade chronique, les caractères propres du lupus s'estompent et peuvent faire complètement défaut, remplacés alors par une sclérose glomérulaire de type banal. Cette évolution vers l'aspect de glomérulo-néphrite peut être rapide et MUEHRCKE a noté chez certains malades l'installation d'une glomérulo-néphrite proliférative deux mois seulement après l'apparition des anses « en fil de fer ».

c) **Microscopie électronique.**

Les lésions de la néphropathie lupique ont été surtout étudiées par FARQUHAR (44, 45) et ses collaborateurs, VERNIER et GOOD et par PUTOIS (106).

FARQUHAR et coll. décrivent un épaississement de la membrane basale, associé à la prolifération de l'endothélium :

L'augmentation d'épaisseur de la membrane basale est plus ou moins uniforme, variant chez un même malade d'un glomérule à l'autre. Elle est plus importante au niveau des boucles glomérulaires, faisant face à la capsule de Bowman. Ultérieurement, elle tend à se généraliser et, dans les formes sévères, elle peut atteindre 4 à 6 fois la valeur normale.

Il existe en outre des distorsions des « pédicelles ».

Dans un cas, ces auteurs notent la présence de dépôts fibrinoïdes accumulés entre la membrane basale et l'endothélium.

Les lésions ainsi constituées évoluent vers le glomérule hyalinisé identique à celui des stades terminaux des glomérulo-néphrites chroniques.

Putois constate ces mêmes lésions. Il souligne l'importante prolifération des cellules endothéliales comblant partiellement les lumières capillaires et la présence de dépôts fibrinoïdes sur le versant endothélial de la membrane basale.

CHAPITRE III

ETIO-PATHOGENIE

L'étiologie du L.E.D. est entièrement inconnue. De nombreuses hypothèses ont été soulevées sans qu'aucune puisse être retenue. A été ainsi successivement envisagée l'influence :

— du terrain,

— des traumatismes,

— des infections : syphilis, tuberculose (PAUTRIER 100), streptococcies (BARBER 10), viroses (MOOLTON et CLARCK 92),

— des troubles endocriniens (CROCKER) : dysfonctionnement ovarien,

— de l'allergie : plusieurs cas de lupus ont été déclenchés par des injections de protéines étrangères (FOX 48), par des vaccinations (AYVAZIAN 5), par des thérapeutiques diverses, pénicilline, sulfamides (GOLD 52) et surtout hydralasine (PERRY 102) : ce médicament administré à des hypertendus a pu provoquer de véritables syndromes lupiques, disparaissant avec l'arrêt de la thérapeutique.

En l'absence de certitudes étiologiques, les recherches ont essayé de préciser le mécanisme pathogénique du lupus, et de ses manifestations rénales. Diverses hypo-

thèses ont été envisagées qui peuvent être groupées en trois grandes théories :

— théorie de la maladie du collagène,
— théorie immunologique,
— théorie dysmétabolique.

1) THEORIE DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE, MALADIE DU COLLAGENE.

Selon cette théorie, le L.E.D. ainsi que quelques autres affections : péri-artérite noueuse, sclérodermie, polyarthrite chronique rhumatismale, et même rhumatisme articulaire aigu, seraient le résultat d'une dégénérescence du tissu conjonctif.

Depuis longtemps, on avait constaté l'existence d'une altération particulière du collagène dans le L.E.D. et une succession de travaux aboutirent à la conception de maladie du collagène.

Dès 1872, Kaposi (68), lors de la première étude sur le lupus, note la lésion caractéristique de la maladie au niveau des altérations cutanées et Neumann (96) lui donne le nom de « dégénérescence fibrinoïde ».

Aux alentours de 1930, les travaux de Klinge (75) sur la R.A.A., orientent vers la notion d'une pathologie spéciale, celle du collagène. Elle a une traduction anatomique, la dégénérescence fibrinoïde et une étiologie, l'allergie. Considérant l'identité de certaines lésions, cet auteur réunit R.A.A. et P.A.N. dans un même cadre étio-pathogénique.

En 1941, Pautrier attire l'attention sur la vie du collagène, les échanges métaboliques dont il est le terrain. Insistant sur la fréquence de ses altérations, dans certaines affections, dermatomyosite et sclérodermie en particulier, il démontre que ces lésions forment le substrat de ce que l'on peut appeler « les maladies du collagène ».

En 1941 également, Klemperer, Baehr et Pollack (73), à la suite de leurs travaux sur le L.E.D. et la sclérodermie, défendent également une conception morphologique de ces maladies (la dégénérescence fibrinoïde étant le caractère anatomique commun) et ils en rapprochent le rhumatisme articulaire aigu et la périartérite noueuse. Ces auteurs envisagent alors l'existence de maladies du système biologique et fonctionnel qu'est le collagène et créent le terme et le concept de « maladie du collagène ».

En 1948, Klemperer (71) revient sur l'intérêt de cette notion et range parmi les maladies du collagène le L.E.D., la périartérite noueuse, le rhumatisme articulaire aigu, la sclérodermie et la dermatomyosite.

Alors que Klemperer « ne voulut à aucun moment faire de l'atteinte diffuse du collagène l'expression d'un mécanisme particulier » (Sicuier 113) certains auteurs y virent la manifestation d'un phénomène allergique (Teilum 125). Pour eux, la fibrinoïde proviendrait de la dépolymérisation excessive du collagène sous l'effet d'une réaction allergique avec libération de polysaccharides acides dont l'excès se traduirait par la coloration rouge de la fibrinoïde avec le réactif d'Hotchkiss-Mac-Manus. (Brunsson et Davis 22, Mattossi-Raymond 82).

Mais l'étude de la nature de la substance fibrinoïde vient infirmer cette conception pathogénique des collagénoses et du lupus érythémateux en particulier : la fibrinoïde ne provient pas du collagène ;

— elle ne contient pas d'hydroxyprolines et n'est pas attaquée par la collagénase du clostridium welchii (Ziff) ;

— l'action de la trypsine ou d'une solution alcaline faible fait disparaître la fibrinoïde et laisse réapparaître les fibres du collagène intactes (de Brux 23, Movat et Moore 93).

Donc, la substance fibrinoïde serait déposée au sein du tissu conjonctif mais n'en dériverait pas. Il semble qu'elle proviendrait d'un précipité insoluble du fibrinogène au sein du tissu conjonctif, résultat d'une réaction inflammatoire (Ziff 133, Badin 6). Son aspect et sa composition sont proches de la fibrine, comme nous l'avons vu dans l'étude histologique.

D'autre part, la fibrinoïde n'est pas un caractère suffisant pour individualiser les maladies du collagène. En effet :

— la dégénérescence fibrinoïde est un aspect banal fréquemment rencontré dans de nombreuses affections : ulcère gastrique, lésion de l'utérus, des ovaires, de l'appendice (Fabre et Bouissou) ;

— la dégénérescence n'est pas pure (Garipuy) et il existe dans chaque maladie du collagène une réaction cellulaire secondaire qui l'individualise (nodules d'Aschoff, lésions péri-artérielles, etc...), sauf dans le L.E.D. où la dégénérescence fibrinoïde est isolée (De Brux 23) ;

— chaque collagénose possède une fibrinoïde particulière (de Brux 23 et 24) ;

— rien ne prouve enfin que la dégénérescence fibrinoïde soit le phénomène essentiel et le premier en date (Yardumian).

Mais les substances fibrinoïdes des collagénoses bien que différentes, sont caractérisées par leur richesse en globulines α et surtout γ (Vaquez et Dixon 127), ce qui peut faire envisager l'existence de conflits antigène-anticorps à leur niveau (de Brux 24).

Ainsi, si l'on ne peut retenir l'hypothèse de la dégénérescence du collagène comme mécanisme des collagénoses, il faut tout de même reconnaître la possibilité de phénomènes immunologiques.

2) THEORIE IMMUNOLOGIQUE.

De très nombreux arguments plaident en faveur de cette hypothèse. Ce sont des faits :

— étiologiques,
— anatomiques,
— cliniques,
— sérologiques,
— expérimentaux.

a) *Arguments étiologiques* qui font penser à une réaction hyper-ergique comme origine du lupus érythémateux disséminé : les lupus provoqués par l'emploi de certains médicaments, pénicilline (Gold 52) ou à la suite de vaccinations (Ayvazian 5) et enfin le lupus transitoire mais authentique sur les plans cliniques et biologiques, provoqué par l'emploi d'hydralazine chez certains hypertendus (Perry 102).

b) *Arguments anatomiques :* la substance fibrinoïde témoigne souvent de l'existence d'un phénomène allergique (de Brux 24) et sa richesse en globulines porteuses d'anticorps, comme nous l'avons vu plus haut, confirme cette hypothèse.

c) *Arguments cliniques:* la facilité des sujets atteints de lupus à s'immuniser comme le prouvent la fréquence et la gravité des accidents provoqués par des transfusions iso-groupes (Miescher 87).

d) *Arguments sérologiques :* dans le sérum des sujets lupiques existe une grande quantité d'anticorps circulants :

— le facteur « L.E. » dont nous verrons l'action immunologique primordiale dans certains phénomènes du lupus ;

— les autres anticorps anti-nucléaires : anti-nucléoprotéine, anti-D.N.A. (Seligmann 111) ;

— les anticorps anti-thrombocytaires, anti-érythrocytaires, anti-leucocytaires ;

— les anticorps anti-tissulaires, anti-cœur, rein et foie

Il semble que l'organisme atteint de lupus ait la possibilité de former des anticorps contre toutes les substances constituant l'organisme.

Cette richesse immunologique se traduit sur le plan biologique par l'existence de l'élévation des γ globulines, par des réactions sérologiques de la syphilis faussement positives et par des perturbations des divers tests de floculation.

e) *Arguments expérimentaux :* ils permettent de prouver et de localiser dans l'organisme les manifestations tissulaires ou humorales qui sont la conséquence d'un conflit antigène-anticorps par la technique dite « des anticorps fluorescents » de Coons (30).

Cette technique, dont on trouvera une description détaillée dans la thèse de J.-C. Palus (99), est basée sur le principe suivant : à l'endroit où se produit une réaction antigène-anticorps, il existe des γ globulines. Il suffit donc, pour démontrer la réalité d'une réaction immunologique en ce point :

— d'une part, de mettre en évidence les γ globulines ;

— d'autre part, de vérifier leur spécificité ;

— enfin, de démontrer que ces protéines sont absentes ou en moins grande quantité dans le même tissu à l'état normal.

Grâce à cette technique, nous avons vu que Vaquez et Dixon (127) avaient montré qu'il existait une quantité importante de globulines dans la substance fibrinoïde. De même, Mellors et Ortega (83), Taft (124), Freedmann et Peters (49) ont démontré la présence de

globulines au niveau des parois des capillaires glomérulaires. Ces γ globulines représentent des anticorps élaborés par l'organisme et précipités au niveau des lésions rénales par un conflit antigène-anticorps. Ces faits viennent confirmer l'hypothèse émise par Teilum (125) d'un phénomène immunologique à l'origine des lésions rénales et autres lésions viscérales du L.E.D.

Le phénomène lupique qui aboutit à la formation de la cellule de Hargrave peut être considéré comme un phénomène immunologique (Miescher 87). Il fait intervenir :

— un facteur plasmatique qui a tous les caractères d'un anticorps antinucléaire (Miescher) ; c'est une γ globuline, sa spécificité anti-nucléaire a été démontrée expérimentalement en faisant agir sur le noyau des sérums antileucocytaires et des sérums antinucléaires. Seuls ces derniers permettent de reproduire des phénomènes identiques aux phénomènes lupiques ;

— le noyau du leucocyte qui joue le rôle d'antigène (Marmont 81, Miescher 87).

Dans les tissus les corps hématoxyliques seraient la réplique des cellules de Hargrave : même positivité de la réaction de Feulgen signalant la présence d'un taux élevé de D.N.A. conjugué à des protéines nucléaires altérées et à des γ globulines (Godmann 51). Ils témoigneraient d'un processus immunologique antinucléaire à siège tissulaire.

Il existe donc des phénomènes immunologiques variés dans le L.E.D. Le problème est d'apprécier leur importance exacte dans la genèse de la maladie et de préciser l'action particulière des différents anticorps que nous avons rencontrés.

Les anticorps anti-tissulaires sont secondaires aux altérations viscérales. Ils n'existent pas avant l'atteinte

viscérale et leur taux varie avec les poussées évolutives (Miescher 87). Ces anticorps sont provoqués par des antigènes libérés par les organes lésés.

Les anticorps antinucléaires, et en particulier le facteur lupique, ne semblent pas être davantage des facteurs déterminants de la maladie, car ils n'ont aucun pouvoir pathogène malgré leur rôle dans la formation des corps hématoxoliques. En effet, Badin (6) souligne que :

— les enfants nés de mère lupique et qui possèdent pendant plusieurs semaines des facteurs antinucléaires dans leur sérum, ne présentent aucune manifestation pathologique ;

— les réactions sont négatives lorsqu'on applique directement le sérum antiglobuline conjugué aux substances fluorescentes sur les coupes de tissu provenant de malades atteints de L.E.D.

Ces substances antinucléaires semblent être également secondaires à une altération nucléaire et le problème est de rechercher une substance antigénique primitive qui serait à l'origine de la formation de tous les anticorps.

Il n'y a pas de réponse définitive et précise à ces questions. Badin suppose l'existence d'une altération du noyau des cellules formatrices des globulines. Ces cellules anormales produiraient des quantités importantes d'auto et d'hétéro-anticorps.

A la suite de Ziff (133) Badin pense que cette anomalie nucléaire se retrouverait dans toutes les collagénoses et constituerait un nouveau facteur étiologique commun.

3) THEORIE DYSMETABOLIQUE.

Il existerait dans le L.E.D. et dans les collagénoses en général un trouble du métabolisme de certains acides aminés.

C'est le Japonais NISHIMURA N. (97) qui, dès 1956, a attiré l'attention sur le trouble du métabolisme de la phényl alanine et de la tyrosine. Leur dégradation anormale aboutit à un métabolite particulier : l'acide 2,5 dihydroxyphényl-pyruvique (D.H.P.P.A.) considéré comme un intermédiaire de la transformation de l'acide para-hydroxyphényl-pyruvique en acide homogentisique ou acide 2,5-dihydroxyphényl-acétique.

Ce métabolite, absent des urines des sujets normaux ou atteints d'affections autres que les collagénoses, a été retrouvé dans les urines de 59 sujets atteints de collagénose dont 18 présentaient un lupus érythémateux aigu, subaigu ou chronique.

Les auteurs ont cru pouvoir apporter la preuve de l'intervention de ces deux acides aminés dans l'étiopathogénie des collagénoses par une épreuve de charge en tyrosine et une épreuve diététique à l'aide d'un régime restrictif.

— La charge en tyrosine à raison de 1 gramme pendant 1 à 3 jours entraînait simultanément une augmentation du taux des métabolites dans les urines et une aggravation des signes cliniques.

— Le régime restrictif provoquait au bout de 2 à 3 semaines une amélioration clinique et une modification des altérations biologiques.

Ces résultats ont été confirmés par les travaux français de GRUPPER, LEGRAND et GONNARD (54).

Ce trouble métabolique s'expliquerait soit par un blocage du métabolisme des deux acides aminés aromatiques par carence d'un système enzymatique décarboxy-

lant l'acide 2,5 D.H.P.P.A., soit par une déviation du métabolisme si l'acide n'est pas un intermédiaire normal.

Cette hypothèse dysmétabolique de la pathogénie du lupus présente un intérêt doctrinal certain en orientant vers une nouvelle conception de la maladie, mais elle a surtout un intérêt pratique dans la mesure où elle peut apporter des règles diététiques efficaces.

CHAPITRE IV

CLINIQUE

Le L.E.D. est une maladie générale pouvant altérer les divers viscères. C'est pour souligner cette notion d'atteinte viscérale diffuse que Lian, Siguier et collaborateurs (79) créèrent en 1947 le terme de lupo-érythémato-viscérite pour désigner cette affection. Dans le cadre de ces viscérites la néphropathie a une importance considérable du fait de sa gravité et de la signification péjorative qu'elle confère au pronostic du lupus érythémateux. Mais avant d'étudier l'aspect clinique et évolutif de la néphropathie, nous allons voir le tableau général du L.E.D. et apprécier la fréquence relative des diverses atteintes viscérales, ce qui nous permettra de bien préciser la place de la néphropathie.

1) CIRCONSTANCES D'APPARITION.

a) Age et sexe.

Le L.E.D. est une maladie de la femme jeune, les cas observés chez l'homme sont rares. Dubois (39) trouve 18 hommes (11 %) et 145 femmes (89 %) sur 163 cas, tandis que Fox (48) et Tumulty (126) signalent une proportion de 5 femmes pour 1 homme.

C'est entre 15 et 30 ans que se rencontre le plus grand nombre de L.E.D. Pour Dubois, 56 % de ces malades ont moins de 30 ans.

Le lupus érythémateux est également rarement observé chez l'enfant qui ne représente que 4 à 10 % des cas dans les statistiques des lupus (Harvey 58).

D'autre part, il n'existe pas de prédominance raciale nette, et contrairement à ce que l'on croyait, la race noire n'est pas épargnée par le L.E.D. (Muehrcke [94], Dubois [38], Soffer [120]).

b) **Fréquence.**

Classiquement, le L.E.D. était considéré comme une maladie rare ; actuellement il semble se rencontrer plus souvent. Sa fréquence augmente dans certaines régions ; en Amérique, Dubois (38) observe par exemple de 1950 à 1952, 44 cas de L.E.D. pour 18 cas de Hodgkin et 88 cas de rhumatisme articulaire aigu. Le L.E.D. serait donc moitié moins fréquent que la maladie de Bouillaud. Il faut tenir compte, pour apprécier cette augmentation de fréquence, des possibilités nouvelles de diagnostic qui nous font reconnaître nombre de cas de lupus qui passaient autrefois inaperçus.

2) MANIFESTATIONS CLINIQUES DIVERSES DU L.E.D.

Elles sont multiples et d'autant plus évocatrices de l'affection qu'elles se retrouvent groupées : souvent elles peuvent être isolées et poser alors de difficiles problèmes de diagnostic.

Les diverses statistiques récentes donnent des chiffres de fréquence à peu près identiques pour les diverses manifestations. Nous citerons ces différentes manifestations dans l'ordre de fréquence décroissante :

— manifestations générales : température, amaigrissement, asthénie (100 %) ;

— manifestations articulaires : simple arthralgie ou même rhumatisme déformant (90 %) ;

— manifestations cardiaques : endocardite verruqueuse de Libman-Sachs, péricardite et myocardite (90 %) ;

— manifestations cutanées (85 %) : soit érythème facial typique « en aile de papillon », soit lésions atypiques, hyperkératose, atrophie cicatricielle, purpura pétéchial qui peut donner les « white centred petechies », soit troubles des phanères ;

— manifestations digestives diverses (62 %) : anorexie, dyspepsie, ou phénomènes douloureux à type de colique hépatique ;

— atteinte des séreuses (53,5 %). Ce sont surtout des polysérites avec prédominance des épanchements pleuraux ;

— autres manifestations : pulmonaires (53 %), neurologiques (paraplégie, épilepsie, syndrome choréique (33 %), psychiques, ganglio-lymphatiques, vasculaires (syndrome de Raynaud) et ophtalmologiques (rétinopathie lupique).

3) LA NEPHROPATHIE LUPIQUE.

La néphropathie est une complication viscérale fréquente du L.E.D. Il existe très souvent à un moment ou à un autre de l'évolution du lupus quelques signes d'atteinte rénale à tel point que Harvey a pu dire qu'il doutait du diagnostic de L.E.D. en l'absence d'albuminurie.

Les statistiques récentes permettent d'évaluer à environ 60 % le nombre des cas de L.E.D. qui s'accompagnent d'atteinte rénale patente :

— Harvey	:	64 %	pour 132	cas
— Montgomerry	:	74 %	pour 138	cas
— Armas-Cruz	:	65 %	pour 108	cas
— Siguier	:	37 %	pour 59	cas
— Soffer	:	62 %	pour 90	cas

Ce sont essentiellement ou exclusivement (Slama 116) des femmes jeunes qui sont atteintes de néphropathie ; cependant, certains auteurs (Derot 35, Muehrcke 94) ont rapporté quelques observations masculines.

Nous allons étudier les signes cliniques de la néphropathie lupique et les moyens d'examens paracliniques qui nous permettront d'en préciser l'étiologie, car il est des cas fréquents où la néphropathie est absolument isolée (6/22) pour Siguier (113bis). Nous envisagerons ensuite l'évolution de cette maladie qui domine alors le devenir du lupus lui-même.

A) ASPECTS CLINIQUES

L'aspect de la néphropathie dépend en grande partie de sa durée d'évolution, et l'on peut se trouver devant :

— un syndrome purement urinaire,
— une néphrite subaiguë ou chronique avec degré variable d'insuffisance rénale,
— un syndrome néphrotique.

a) Le syndrome urinaire peut être fait d'une protéinurie isolée ou associée à des modifications du culot. Muehrcke (94) le retrouve dans 10 de ses 33 néphropathies ; Slama (116), 1 sur 23. Ce syndrome peut être une forme de début de la néphropathie qui s'aggravera ultérieurement.

La protéinurie est constante ici. D'ailleurs, elle se retrouve dans 88 % des néphropathies lupiques (Muehrcke). Son importance est variable et son taux moyen est de 2 grammes ; il n'est pas fixe et varie suivant les périodes.

Sa composition est à peu près identique à celle des autres protéinuries ; c'est une protéinurie mixte où les albumines sont plus importantes que les globulines.

Parmi celles-ci, on rencontre soit des α et β globulines, soit moins fréquemment l'ensemble des globulines avec prédominance des γ globulines (Slama 116).

L'hématurie macroscopique est rare (6 % Shearn [112] 2 sur 20 Slama) ; par contre, l'hématurie microscopique est quasi-constante (88 % pour Soffer 120) à des taux allant de 10.000 à 500.000 hématies/minute.

La leucocyturie n'est pas rare et peut même être supérieure à l'hématurie, en imposant alors pour une pyélonéphrite (Muehrcke 94, Fishberg 46 : forme pseudo-pyélonéphritique).

Aux hématies et leucocytes, s'associent souvent des cylindres de tous les types (granuleux, hyalins, hématiques, granulo-graisseux). Le polymorphisme de la cytologie urinaire a conduit Krupp (77) à décrire « le sédiment urinaire télescopé » comme caractéristique du L.E.D. Derot (35) lui accorde également une valeur spécifique, mais d'autres auteurs (Hamburger 56) ont critiqué ce schéma, considérant que ce sédiment était inconstant et surtout non spécifique, puisque Cole (27) le retrouve dans une P.A.N. et Schreiner (109) dans des glomérulo-néphrites chroniques qui n'étaient dues ni au lupus ni à la P.A.N.

Les fonctions rénales sont normales.

b) La glomériro-néphrite subaiguë ou chronique est apparemment banale. Muehrcke la signale dans 12 de ses 33 cas, Slama chez 6 de ses 23 malades. L'insuffisance rénale est progressive ou s'installe presque d'emblée (Hamburger 56).

On se trouve donc en présence d'un mal de Bright plus ou moins évolué qui se marque par :

— une altération des fonctions rénales, abaissement de la clearance uréique et de l'élimination de la P.S.P., paridensité ;

— une altération du culot urinaire avec hématies et cylindres granuleux en grand nombre ;

— une élévation modérée de l'azotémie autour de 1 gramme (Derot-Rathery 35).

Par contre, cette insuffisance rénale ne s'accompagne que rarement d'hypertension artérielle (9 % Jessar 67, 12 % Harvey 58). Cette discordance est assez caractéristique du L.E.D.

Parfois la glomérulo-néphrite prend l'aspect d'une néphrite maligne à évolution extrêmement rapide comme l'a décrite Hamburger (56), (Slama, 3 cas sur 23).

c) Le syndrome néphrotique du L.E.D. est une èventualitè fréquente. Snyder (119) en note 1 cas sur 10 lupus, Siguier 1 sur 6 ; et le lupus est à l'origine de 9 % (Bermar), 6 % (Snyder), 7 % (Slama) des syndromes néphrotiques. Ce syndrome représente 50 à 60 % (Slama) des néphropathies lupiques. Leur fréquence semble aller en augmentant avec la prolongation de la maladie lupique, à tel point que Muehrcke a pu dire : « Tout lupus, s'il vivait assez longtemps, aurait tôt ou tard un syndrome néphrotique. »

Le syndrome néphrotique du lupus présente quelques caractères particuliers à côté des trois grands signes qui le définissent :

— protéinurie massive,
— œdèmes importants,
— modifications humorales importantes.

— La protéinurie présente les mêmes caractères que nous avons vu ci-dessus ; toutefois, elle augmente considérablement jusqu'à 20 grammes ‰, le taux moyen étant de 5 à 10 grammes ‰.

— Les œdèmes sont mous et blafards et le plus souvent discrets et localisés. Soffer (120) les retrouve dans tous ses syndromes néphrotiques (18 sur 56 néphropathies lupiques) et dans 4 cas seulement il s'agit d'œdèmes diffus et généralisés.

— Les modifications humorales peuvent avoir une allure particulière dans le lupus.

Les protéines sont globalement diminuées au-dessous de 60 % et les albumines au-dessous de 40 % ; mais depuis Bossak et Adlersberg (18) en 1949, on considérait que les γ globulines étaient constamment augmentées. Or, Slama montre qu'il n'en est rien : sur 16 syndromes néphrotiques, 10 ont une diminution des γ globulines, dans 1 cas leur taux est normal, dans 5 cas seulement il est augmenté. Une observation privilégiée montre la variation du taux des γ globulines qui, d'abord élevé, décroît au moment où s'installe un syndrome néphrotique, revient à la normale quand celui-ci se stabilise et augmente enfin à l'occasion d'une nouvelle poussée de lupus. Seligman trouve 9 hyper γ globulinémies sur 18 syndromes néphrotiques.

Le syndrome lipidique présente, lui aussi, quelques originalités. A côté de l'hyperlipémie habituelle du syndrome néphrotique, il existe des cas où le taux du cholestérol est abaissé (Keil-Shearn [112]). Muehrcke en rapporte 3 observations et il les appelle « syndromes pseudo-néphrotiques »; pour lui, ces formes ont un pronostic plus sombre que les autres syndromes néphrotiques. Milliez (88), Siguier, Slama (116) qui d'ailleurs ne retrouvent de syndrome pseudo-néphrotique que dans le L.E.D., ne sont pas de cet avis. Pour ces auteurs, le pronostic n'est pas plus mauvais, et pour Soffer (120) il semblerait meilleur.

L'examen immuno-électrophorétique enfin révèle deux caractères particuliers au syndrome néphrotique du L.E.D. (Seligman 111) :

— un effondrement très important des β 1 A globulines comme dans tous les lupus ;
— une élévation des β 2 A globulines même dans le cas où les γ globulines sont basses.

Fait important pour le diagnostic, ces anomalies biologiques persistent après un traitement hormonal alors que les « cellules L.E. » et les anticorps antinucléaires ont disparu.

FORMES CLINIQUES

Les formes de l'enfant.

Elles méritent d'être étudiées à côté de celles de l'adulte pour préciser leurs particularités.

Elles débutent entre la première et la quinzième année, avec une plus grande fréquence vers 9 ans. Elles prédominent classiquement chez les filles (80 % des cas). Mais il faut insister sur la fréquence particulièrement importante des néphropathies dans le lupus de l'enfant, puisque Cook (26) en observe 33 sur 37 cas et qu'il retrouve 100 % de lésions rénales à l'autopsie. Royer (108) rapporte 62 néphropathies sur les 82 cas de lupus de l'enfant, colligés dans la littérature ; de plus, il retrouve des lésions rénales à l'autopsie de ses 12 malades.

L'aspect clinique de la néphropathie de l'enfant est identique à celui de l'adulte.

B) DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de néphropathie lupique ne peut être porté cliniquement s'il n'existe pas un tableau complet et presque caricatural de L.E.D. avec altération de l'état général, signes cutanés et articulaires, manifestations viscérales multiples.

Bien entendu, quelques arguments peuvent être évocateurs, l'allure apparemment primitive de la néphropathie (Siguier et Betourne, 2 cas sur 22 [113bis]) surtout s'il s'agit d'un syndrome néphrotique, son apparition chez une femme jeune, l'absence d'élévation de la tension artérielle.

Mais ces faits ne sont pas suffisants pour authentifier la nature lupique de la néphropathie et l'on doit avoir recours pour cela à la mise en évidence des signes biologiques du L.E.D. et à la ponction biopsie du rein qui permettra l'examen en microscopie optique et en microscopie électronique du tissu prélevé.

Les signes biologiques du lupus.

Leur valeur diagnostique est inégale et nous pouvons les classer en signes d'orientation et signes de certitude.

a) Les signes d'orientation sont multiples :

— Anémie : Armas-Cruz 60 % (4), Jessar 80 % (67), Harvey 78 % (58) aux alentours de 3.000.000, normo ou hypochrome. Elle perd beaucoup de sa signification en cas de néphropathie.
— Leucopénie : Armas-Cruz 43 % (4), Seligman 85 % (110). Les chiffres se situent entre 2 et 5.000 G.B. avec augmentation possible des polyneutro et des éosinophiles, Shearn et Pirofski (112).
— Vitesse de sédimentation très accélérée (Armas-Cruz 94,4 %, Jessar 89 %) souvent au-dessus de 100 mm dans la première heure.
— Réactions sérologiques de la syphilis faussement positives et surtout dissociées avec un test de Nelson négatif.
— Modifications de l'équilibre protidique :
  — le chiffre des protides totaux est normal ;
  — la sérum-albumine est diminuée au-dessous de 35 % dans 50 % des cas observés par Harvey (58) ;
  — les globulines sont augmentées, augmentation légère des α 2 qui peut disparaître quand il existe une insuffisance rénale, mais surtout augmentation des γ globulines dans 28 % des cas pour Dubois (38) et 69 % pour Shearn et Pirofsky (112). Les taux des γ globulines sont souvent de l'ordre de 30 % et même parfois de 80 % (Harvey [58]).

    Cette hyper γ globulinémie prend une signification toute particulière s'il existe un syndrome

néphrotique (Bossack et Adlersberg [18]) mais nous savons qu'elle n'existe alors que dans 30 à 50 % des cas (Seligman [110], Slama [116]).

— Immuno-électrophorèse caractérisée par :
  — diminution des β 2 A globulines dans 30 % des cas ;
  — augmentation des α 2 macro-globulines et des lipo-protéines lentes ;
  — chute très importante des β 1 A globulines, observée dans 85 à 100 % des cas (Seligman [110].

b) Les signes de certitude du lupus.

Ce sont la mise en évidence dans le sang du malade des cellules de Hargrave et des facteurs antinucléaires.

La cellule « L.E. »

C'est Hargrave qui découvrit en 1948 les cellules particulières dans la moelle de sujets atteints de lupus (57). Il s'agit d'une masse nucléaire parfaitement homogène sans aucune structure chromatinienne, reconnaissable et incluse le plus souvent dans un polynucléaire. Sa coloration rose par le May-Grunwald-Giemsa la différencie du noyau du leucocyte qui la contient et qui se colore en violet.

La cellule de Hargrave ou cellule « L.E. » est quasi-pathognomonique du L.E.D. Harvey la retrouve dans 82 % des cas (58), Stich, Feldman et Morison dans 100 % des cas. Harvey n'a pu la mettre en évidence dans aucune autre collagénose (700 cas étudiés).

Mais la spécificité de la cellule « L.E. » a été mise en doute par différents auteurs. Barnes (12) la retrouve chez des malades atteints d'anémie pernicieuse, de maladie de Durhing, de lupus érythémateux cutané chronique ; Walsh et Zimmermann (132) chez 3 malades pré-

sentant un état hyperergique à la pénicilline, Vorlander au cours d'une maladie de Hodgkin. En fait Delacretaz et coll. (34) ont montré qu'il ne s'agit pas là de phénomènes lupiques mais d'une simple phagocytose de noyaux sans modifications de la structure chromatinienne ; ceci a été confirmé par Marmont (81) et Zimmermann (134).

Les anticorps antinucléaires

Hargrave avait soupçonné l'existence d'un facteur plasmatique déterminant le phénomène « L.E. ». En 1949, Haserick (61) isole ce facteur par électrophorèse ; il est situé dans le groupe des globulines. Par les techniques de fixation du complément, de consommation l'anti-globulines et de floculation des particules de bentonite, on a pu mettre en évidence d'autres anticorps (Seligmann [110]) :

— anticorps anti-nucléaires,
— anticorps anti-nucléoprotéines,
— anticorps anti-A.D.N.

Ces différents anticorps ont une valeur différente pour le diagnotic de L.E.D. Seligmann a analysé leurs critères de spécificité. Les anticorps anti-nucléaires se retrouvent dans 100 % des cas de L.E.D. Mais on les retrouve aussi dans la polyarthrite chronique rhumatismale (10 à 65 % des cas), dans la dermatomyosite, la scrérodermie, la péri-artérite noueuse. Par contre, les anticorps anti-D.N.A. semblent presque spécifiques : sur 340 sérums de malades ayant une affection voisine du lupus, Seligmann ne trouve qu'une seule réaction douteuse, toutes les autres étant négatives. Cependant, le même auteur note qu'au cours de la maladie lupique il ne trouve des anticorps anti-D.N.A. que dans 45 % des cas.

La ponction-biopsie du rein.

Elle permet l'étude histologique du tissu rénal au cours de l'évolution de la maladie. Notre Maître, le Professeur MÉRIEL et ses collaborateurs en ont souligné l'intérêt dans diverses publications (84-85). Ils ont aussi précisé les différentes techniques ; leur préférence va à la ponction-biopsie-aspiration à l'aiguille, mise au point par IVERSEN et BRUN (65) et modifiée par KARK et MUEHRCKE.

La technique est maintenant bien trop connue pour que nous la rappelions ici. Il convient cependant d'insister sur les points suivants :

— la nécessité d'une exécution par des mains entraînées avec un matériel parfait ;
— l'importance d'un examen soigneux de la crase sanguine ;
— la valeur primordiale d'une urographie intraveineuse destinée à bien localiser le rein.

Les complications sont ainsi pratiquement nulles (MÉRIEL [84-85]) et les chances de succès très élevées (80 % pour MÉRIEL).

Le tissu rénal ainsi prélevé est étudié au microscope optique et au microscope électronique. Certaines images caractéristiques de néphropathie lupique sont ainsi mises en évidence comme nous l'avons déjà montré ; l'étude électronique révèle des lésions plus évocatrices que celles qu'avait montré l'étude en microscopie optique.

C) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Le diagnostic différentiel ne se pose pratiquement pas. On peut seulement avoir à éliminer la possibilité d'une amylose rénale au cours d'un L.E.D. traité longtemps par les corticoïdes (WEGELIUS [131]), ce qui est une éventualité rare et seule la ponction-biopsie du rein permettra de faire le diagnostic.

D) EVOLUTION ET PRONOSTIC.

L'évolution de la néphropathie, quand elle existe, domine celle du lupus et il est reconnu par tous les auteurs que l'insuffisance rénale est une des causes principales de mort au cours du L.E.D. Le pronostic de la néphropathie est extrêmement sévère (Daugherty [33], Haserick [60], Soffer [121], Shearn [112]); mais il existe des variations importantes dans la durée de l'évolution.

Trois notions sont à mettre en évidence :

— la rapidité habituelle de l'évolution ;
— la gravité particulière des syndromes néphrotiques ;
— l'évolution parfois paradoxale.

1) *La rapidité de l'évolution.*

C'est souvent l'évolution des glomérulo-néphrites malignes, telles que les a décrites Hamburger (56), où la mort survient par insuffisance rénale au bout de quelques semaines ou mois et non au bout de plusieurs années, comme dans les néphrites banales.

Ducrot (39) chiffre la durée moyenne de l'évolution à un an. La statistique de Slama et Crosnier (116) rapporte 12 décès par insuffisance rénale au cours de la première année dans une série de 23 néphropathies lupiques.

En général, l'évolution ne dépasse guère 3 à 4 ans et se fait vers une insuffisance rénale inexorablement progressive (Muehrcke [94], Slama [116]).

2) *La gravité des syndromes néphrotiques.*

C'est Muehrcke (94) qui a surtout insisté sur ce fait. Dans sa série de 33 cas. sur les 10 décès qu'il constate au cours de la première année d'évolution de la néphropathie, il y a 4 syndromes néphrotiques, 3 syn-

dromes pseudo-néphrotiques, les 3 autres décès étant dus à des causes extra-rénales. Cet auteur avait aussi noté la gravité plus importante des syndromes pseudo-néphrotiques, mais cela n'a pas été confirmé par SOFFER (121) et SLAMA (116).

3) *L'évolution parfois paradoxale.*

A côté des évolutions rapides et d'une seule tenue vers la mort dans un tableau d'urémie, il existe des observations dans lesquelles les malades ne présentent aucune insuffisance rénale au bout de plusieurs années d'évolution (CROSNIER et SLAMA, 3 cas sur 23 [32]). Dans d'autres cas, la néphropathie évolue par poussées souvent très sévères et résolutives (SIGUIER. BETOURNE. 2 cas sur 22 [113bis]). La régression n'est pas totale, il persiste quelques signes urinaires (protéinurie, hématurie microscopique) ; mais la fonction rénale très perturbée au cours de la poussée est redevenue normale. Cet équilibre retrouvé est fragile, et sur les deux cas rapportés, l'un a évolué très rapidement vers la mort avec urémie à l'occasion d'une rechute.

Il est donc assez difficile de porter un pronostic précis, mais on peut le baser sur trois éléments :

— la date d'apparition de la néphropathie au cours du L.E.D. ; elle est d'autant plus grave qu'elle est plus précoce ;

— l'importance de l'altération des épreuves fonctionnelles rénales ;

— l'importance de l'altération histologique du rein.

E) TRAITEMENT.

Comme devant toute néphropathie, un traitement symptomatique et des prescriptions générales s'imposent. Par contre, le traitement curatif est plus discuté dans ses indications comme dans ses résultats.

1) *Traitement symptomatique.*

C'est le traitement d'un syndrome néphrotique, en pesant bien les indications des corticoïdes, comme nous le verrons plus loin. C'est aussi le traitement d'une insuffisance rénale. Ces thérapeutiques sont communes à toutes les néphropathies et nous n'y insisterons pas.

Il faut, de plus, éviter les agressions diverses qui risquent de provoquer une poussée de la néphropathie : infections intercurrentes, extraction dentaire, intoxications, coup de soleil, exercice physique (Muehrcke).

2) *Traitement curatif.*

Trois thérapeutiques ont été proposées :

— les moutardes azotées ;
— les antimalariques de synthèse ;
— les corticoïdes.

a) Les moutardes azotées ont été préconisées par Dubois (36) qui obtint de bons résultats, surtout dans les syndromes néphrotiques avec œdème (20 succès sur 24 cas). Milliez (38) ne constate qu'une amélioration partielle et Crosnier (31) n'obtient aucun résultat.

b) Les antimalariques de synthèse (Dubois [36]) donneraient parfois de bons résultats (Slama, 2 cas [116]) et n'auraient pas d'action nocive sur le rein. Mais ils peuvent être mal supportés par l'appareil digestif.

c) La corticothérapie n'a pas donné dans les néphropathies les résultats brillants que l'on observe sur les manifestations générales et la plupart des manifestations viscérales du L.E.D.

Il ne semble pas qu'elle ait une action préventive sur l'atteinte rénale (Muehrcke [74]). Pour certains auteurs elle représenterait même un risque d'aggravation de l'insuffisance rénale (Janeway) et d'élévation

tensionnelle (Harvey [58]). Toutefois on lui a reconnu récemment une action bénéfique: Muehrcke, après l'avoir déniée en 1957 (94), rapporte en 1959 (104) quelques observations dans lesquelles il note une amélioration clinique et histologique après corticothérapie ; Dubois, en 1960 (37), à l'occasion de 50 observations signale, lui aussi, quelques améliorations, disparition de la protéinurie (4 cas) ou de l'insuffisance rénale (1 cas).

Quoi qu'il en soit, l'efficacité des corticoïdes est douteuse, et les quelques bons résultats rapportés ne sont pas probants d'une action constante. Aussi les indications de la corticothérapie doivent-elles être très nuancées. L'on peut proposer le schéma de Ducrot (39) :

— s'il n'existe qu'une protéinurie sans atteinte générale ni articulaire, s'abstenir de tout traitement corticoïde ;

— s'il existe un syndrome néphrotique, essayer pendant quelques jours un traitement d'épreuve stéroïdien que l'on poursuivra s'il est bien toléré ;

— si l'atteinte générale, les signes articulaires sont très importants, le rein passe au second plan, et l'on est en droit de pratiquer une corticothérapie qui apportera au moins une amélioration des signes subjectifs et de l'état général.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° I

Dos S... Pierrette, 16 ans, présente en mars 1958 au décours d'un épisode angineux, des douleurs articulaires au niveau de la cheville droite, qui durent deux jours. Quinze jours après, installation d'une hémichorée droite avec température à 40° ; les mouvements choréiques sont intenses pendant deux jours puis diminuent d'amplitude et se limitent aux doigts.

— Première hospitalisation le 8 avril 1958, dans le Service du Professeur MÉRIEL.

La malade a perdu 2 kg en deux mois. Au niveau de la peau, on note l'existence d'éléments nécrotiques siégeant sur les joues, le front, les épaules. L'examen cardiaque révèle un souffle systolique, une tension artérielle à 10/7, un pouls à 100. Les réflexes sont normaux, il existe quelques mouvements de faible amplitude au niveau des doigts de la main droite.

Les examens biologiques montrent :

— vitesse de sédimentation : 42/50
— cuti-réaction négative
— prélèvement de gorge : staphyloccoque pathogène
— antistreptolysines : 60 unités
— fibrinémie : 5,80 g ‰
— hémogramme : discrète anémie, G.R. : 3.500.000
leucopénie, G.B. : 2.000

Sur le plan rénal :

— pas de protéinurie
— urée : 0,50 g

Le diagnostic de L.E.D. n'est pas porté. La malade rentre chez elle avec un traitement associant pénicilline, streptomycine, cortancyl.

— Deuxième hospitalisation le 20 octobre 1958.

La malade présente un érythème facial « en aile de papillon », apparu après l'arrêt du traitement corticoïde.

A l'entrée dans le service : malade fébrile, amaigrie, accuse une douleur permanente de l'épaule droite. L'auscultation cardiaque est devenue normale.

Les examens biologiques montrent :

— vitesse de sédimentation : 27/45.
— hémogramme : anémie, leucopénie, granulopénie.
— réactions sérologiques de la syphilis : positives mais dissociées.
— cellules de Hargrave dans le sang.

Le diagnostic de L.E.D. soupçonné à l'examen clinique est confirmé par la présence de cellules de Hargrave.

Sur le plan rénal :

— pas de protéinurie.
— compte d'Addis :

G.R.	1.500	par minute
G.B.	4.000	»
cylindres granuleux ..	550	»

La ponction biopsie rénale ramène : « 50 glomérules montrant de petits dépôts éosinophiles dans quelques pelotons capillaires ; absence d'altération diffuse de la membrane basale ; absence de thrombose. Il n'y a qu'un seul glomérule " en pain à cacheter " » (Dr Moreau).

— Troisième hospitalisation le 12 mars 1959 pour céphalées et arthralgies.

Malade très asthénique, présentant un « vespertilio » typique avec télangectasies et desquamation.

L'électrophorèse montre :

— protéines totales	71	g ‰
— albumine	46,6	g %
— globulines α_1	5,1	g %
— globulines α_2	12,1	g %
— globulines β	10.8	g %
— globulines γ	23,4	g %

$$\frac{\text{S.A.}}{\text{S.G.}} = 0{,}9$$

Sur le plan rénal :

— pas de protéinurie
— azotémie : 0,25 g
— clearance uréique standard : 23 cc/minute
— élimination de la P.S.P. : en 15 minutes : 35 %
en 75 minutes : 55 %

— Quatrième hospitalisation le 9 février 1960 pour un bilan.

Présence d'un érythème facial réapparu au moment de la réduction des doses de cortancyl ; érythème discret, localisé au front et aux pommettes. Syndrome cushingoïde léger. Etat général satisfaisant ; le bilan viscéral et biologique est normal. la fonction rénale en particulier est strictement normale.

La ponction biopsie rénale ramène 15 glomérules normaux en microscopie optique.

Microscopie électronique. — Les lésions observées sont essentiellement constituées par des dépôts de fibrinoïde sur le versant endothélial de la membrane basale. Quelques masses de fibrinoïde sont visibles au sein de l'endothélium. La membrane basale conserve dans son ensemble une épaisseur normale. Dans certaines zones son bord interne est irrégulier, creusé par des mottes de fibrinoïde. L'épithélium est intact. Il n'y a pas de pluralité cellulaire (Dr Putois).

— Cinquième hospitalisation le 28 mars 1962 pour manifestations hémorragiques.

Depuis deux ans, l'état général était satisfaisant sous traitement d'entretien à base de Quinercyl. Début mars 1962, apparition de manifestations hémorragiques importantes, métrorragies, épistaxis, purpura.

L'examen met en évidence un purpura ecchymotique maximum sur les cuisses et les épaules. Le reste de l'examen est normal.

Les examens biologiques montrent :

— hémogramme :

Numération globulaire :	
G.R.	2.600.000
G.B.	11.000
Plaquettes	30.000
Résistance capillaire	normale
Valeur globulaire.	1
Formule sanguine :	
P.N.	42 %
P. baso	1 %
Lympho	56 %
Monocytes	1 %

— électrophorèse :

protides totaux ...	66 g ‰
globulines	19,9 %

— pas d'auto-anticorps
— cellules de Hargrave nombreuses
— test du Latex négatif

Du point de vue rénal :
— pas de protéinurie
— urée sanguine : 0,25 g
— clearance uréique standard : 55 cc/min.
— P.S.P. : en 15 minutes : 45 %
en 70 minutes : 70 %

En résumé, malade de 22 ans suivie depuis quatre ans qui présente un L.E.D. avec manifestations articulaires, neurologiques, cutanées et hémorragiques. Bilan viscéral pratiquement normal ; altération rénale mineure sur le plan clinique et biologique.

OBSERVATION N° II

M... Carmen, 24 ans, présente, lorsque nous la voyons en septembre 1958, une très longue histoire pathologique. A l'âge de 15 ans, en 1949, elle s'était plaint de douleurs abdominales vagues, peu intenses, attribuées à une amibiase.

En mars 1952, dans un tableau d'asthénie croissante, première crise rhumatismale (coude, puis genou gauche) sans température ni phénomènes abdominaux. Trois mois plus tard, atteinte des doigts durant 15 jours ; articulations rouges, œdématiées, douloureuses. Asthénie et amaigrissement importants.

En décembre 1952, douleur brutale rétrosternale, irradiant dans le dos, accompagnée de dyspnée et d'une température à 40°. A l'auscultation, frottement péricardique. On évoque le diagnostic de péricardite.

En octobre 1954, découverte d'une albuminerie ; par la suite, installation de gros œdèmes des membres inférieurs.

En juin 1956, crises douloureuses abdominales violentes sans vomissement, avec température à 39°. Leur évolution est spontanément favorable en deux jours mais elles se reproduisent plusieurs fois ; il n'existe pas à ce moment d'arthralgies.

En février 1957, nouvelle crise abdominale, fébrile, accompagnée d'anémie progressive. En décembre 1957 et en mai 1958 reproduction de ces crises.

Le professeur Cattan, sur l'examen du dossier, propose le diagnostic de « maladie périodique ».

— Première hospitalisation en septembre 1958 dans le Service du Professeur MÉRIEL, pour un syndrome néphrotique.

Etat général médiocre ; température irrégulière. Par ailleurs, déformation des doigts, tordus, effilés, présentant des troubles vaso-moteurs. Bilans cardiaque, digestif et pulmonaire normaux.

Les examens biologiques montrent :

— vitesse de sédimentation : 45/90

— hémogramme :

G.R. : 2.800.000
G.B. : 6.000
formule sanguine normale

— électrophorèse :

protides totaux	66 g ‰	$\frac{\text{S.A.}}{\text{S.G.}} = 0{,}86$
albumine	46 %	
globulines α_1	2 %	
globulines α_2	11,3 %	
globulines β	11,5 %	
globulines γ	27,8 %	

— lipides totaux ..... 10,36 g ‰

— cholestérol ..... 2,95 g ‰

Sur le plan rénal :

— protéinurie ..... 3 g ‰

— urée sanguine ..... 5,50 g ‰

— compte d'Addis : G.R. : 2.000
G.B. : 22.800

La ponction biopsie rénale ramène un bon prélèvement cortico-médullaire.

Microscopie optique. — 11 glomérules ; glomérulonéphrite membraneuse de caractère lupique. Glomérules très volumineux (× 1,80). Les pelotons sont entourés par une chambre de filtration largement perméable, bordée par des cellules épithéliales capsulaires sans hyperplasie.

Les anomalies portent exclusivement sur le floculus ; celui-ci est volumineux et les anses sont le siège d'un épaississement très important et diffus des membranes basales réduisant fortement les lumières capillaires. L'épaississement est constitué par un matériel fibrinoïde hyperéosinophile.

Il n'y a pas d'accroissement notable du nombre des cellules.

Deux glomérules sont en sclérose complète (pain à cacheter), les autres, au nombre de neuf, présentent tous le même type d'altération.

Il y a de nombreux infiltrats inflammatoires interstitiels et des plages de sclérose associées à une atrophie tubulaire.

Les artérioles les plus petites présentent des infiltrats fibrinoïdes sous l'intima. Les artérioles moyennes sont intactes (Dr Moreau).

Microscopie électronique. — On observe un très important épaississement de la membrane basale glomérulaire avec présence au sein même de la membrane de masses de fibrinoïde qui la disloquent et qui créent des ponts entre l'endothélium et l'épithélium.

Dans certains cas, la membrane basale est occupée à sa partie médiane par une lame de fibrinoïde. Nous avons noté également des altérations des « pédicelles » fusionnées sur le versant externe de la membrane basale. Ces lésions, très importantes, ne sont cependant pas généralisées à l'ensemble des glomérules observés. Dans certaines zones, en effet, la structure glomérulaire est sensiblement normale (Dr Putois).

— Deuxième hospitalisation le 5 mai 1959.

Etat général précaire : température irrégulière autour de 38° ; asthénie ; anorexie ; douleurs abdominales diffuses et douleurs dans les jambes. Hydarthrose bilatérale des genoux.

L'auscultation cardiaque est normale ; la tention artérielle est à 9/6 ; à l'E.C.G., troubles de la repolarisation dans les précordiales gauches. Petits œdèmes des membres inférieurs.

Les examens biologiques montrent :

— vitesse de sédimentation : 40/132

— antistreptolysines : 160 unités

— hémogramme :

numération globulaire :

G.R.	3.700.000
G.B.	7.000
plaquettes	200.000

formule sanguine : normale

— électrophorèse :

protéines totale	63 g ‰	$\frac{\text{S.A.}}{\text{S.G.}} = 0{,}51$
albumine	37,8 %	
globulines α_1	0,9 %	
globulines α_2	18,1 %	
globulines β	11,4 %	
globulines γ	31,8 %	

Sur le plan rénal :

— urée sanguine ..... 0,35 g ‰

— protéinurie ..... 1,65 g ‰
— clearance uréique standard ..... 22 cc/min.
— élimination de la P.S.P.: en 15 minutes: 25 %
en 70 minutes: 55 %
— compte d'Addis: G.R.: 33.000
G.B.: 3.780
— pas de cellules de Hargrave.

Le traitement corticoïde améliore l'état général: dispadition des phénomènes douloureux, articulaires et abdominaux; normalisation de la température et de la vitesse de sédimentation.

— Troisième hospitalisation le 24 août 1959 pour troubles vasculaires des membres inférieurs.

La malade éprouve une sensation de « jambes molles » après la marche, et des paresthésies dans les mollets. Par ailleurs, pas de douleurs abdominales, pas de nouvelles poussées fébriles, seulement quelques athralgies fugaces.

L'examen clinique reste inchangé dans son ensemble; mais au niveau du pied droit sont apparues des phlyctènes. Le pouls fémoral n'est pas perçu; l'artériographie des membres inférieurs montre une artérite oblitérante type Buerger.

Les examens biologiques montrent:
— vitesse de sédimentation: 47/57
— hémogramme: anémie modérée et leucopénie; neutropénie.
— pas de cellules de Hargrave
— présence d'anticorps irréguliers
— recherche des riecketsies négative

Sur le plan rénal:
— protéinurie ..... 1,20 g
— urée sanguine ..... 0,45 g
— urée urinaire ..... 12,30 g
— compte d'Addis: G.R.: 9.000
G.B.: incomptables
— clearance uréique standard: 28,5 cc/min.
— élimination de la P.S.P.: à 15 minutes: 18 %
à 70 minutes: 48 %

— Quatrième hospitalisation le 2 juin 1960.

Syndrome artéritique des quatre membres. Présence sur la jambe droite d'une plaque de nécrose et apparition au niveau des orteils droits, du coude et des doigts de la main droite, de plaques violacées.

Etat général très défectueux.

Il n'est pas pratiqué de bilan rénal complet, mais il n'existe pas de protéinurie.

La recherche de cellules de Hargrave est alors positive.

Après 20 jours d'hospitalisation, apparaît une gangrène douloureuse des quatre premiers orteils du pied droit, elle s'étend rapidement à tout l'avant-pied. Devant l'échec du traitement médical, l'amputation est pratiquée. Dans les suites opératoires s'installe une suppuration du moignon. L'état général s'aggrave rapidement. La malade meurt le 17 septembre 1960.

L'examen anatomo-pathologique du rein montre : une atteinte diffuse de tous les glomérules réalisant divers aspects : glomérulite membraneuse avec parfois coalescence des anses : thrombi hyalins, nécrose de tous les glomérules en « buisson mort ». Il n'y a pas de wire-loop typique.

Il existe une atteinte des artérioles préglomérulaires, nécrose fibrinoïde de la média. Il n'y a pas d'atteinte tubulaire ou intersticielle notable (Dr Fabre).

En résumé, cette malade a présenté une lupo-érythémato-viscérite d'évolution lente avec complications artérielles périphériques. L'atteinte rénale importante à type de glomérulonéphrite subaiguë avec syndrome néphrotique transitoire survient au terme d'une longue évolution de la maladie lupique. Elle n'est pas toutefois la raison déterminante du décès.

OBSERVATION N° III

L... Jeanne, 29 ans. Ne présente pas d'antécédents imporpants avant son hospitalisation le 5 avril 1961 dans le Service du Professeur Planques pour albuminerie et œdème des membres inférieurs.

Un an auparavant, toutefois, la malade avait observé un œdème modéré des membres inférieurs qui augmenta brutalement un mois avant l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service, la malade présente un état fébrile avec clocher à 40° et une asthénie importante. L'examen révèle des manifestations cutanées. Sur le visage il existe des taches érythémateuses confluant en placards, situés au-dessus des arcades sourcillières et au niveau des sillons naso-géniens. Sur la face dorsale des articulations des doigts et des orteils on retrouve de petites taches rouges non squameuses, non prurigineuses, indolores, ne s'effaçant pas à la vitro-pression.

Le bilan cardio-vasculaire montre une tension artérielle à 13/9, un pouls à 80, à l'auscultation le cœur est régulier avec un souffle systolique léger. A l'examen digestif on constate une anorexie datant d'un mois, le foie et la rate sont normaux.

Le bilan uro-génital révèle une cystite récente. Les urines sont claires, il n'y a pas de polyurie. Au niveau des membres inférieurs, il y a un œdème important prenant le godet. Les règles sont irrégulières depuis six mois et d'abondance moyenne.

Un mois plus tard, la bouffissure du visage est telle que l'œil gauche est presque fermé. Les taches érythémateuses du visage prennent l'aspect caractéristique du masque lupique. Il existe également une ascite de moyenne abondance, des épanchements pleuraux importants dominant à gauche et peut-être une péricardite. L'acuité visuelle est normale. Au fond d'œil il existe quelques nodules dysoriques.

Les investigations complémentaires montrent :

— vitesse de sédimentation : 144/149
— antistreptolysines : normales
— hémogramme : anémie importante G.R. 2.200.000
leucopénie G.B. 5.800
— formule sanguine : normale
— électrophorèse :
protidémie ..... 40 g ‰
albumine ..... 28 %
globulines α_1 .... 11 %
globulines α_2 .... 21 %
globulines β .... 10 %
globulines γ .... 29 %
— lipides totaux : 23,48 g ‰
— cholestérol : 3,10 ‰
— réactions sérologiques de la syphilis : positives mais dissociées
— *recherche des cellules de Hargrave : positive*

Sur le plan rénal :

— protéinurie ..... 7,50 g ‰
— urée sanguine .... 0,90 g ‰
— urée urinaire ..... 14,70 g ‰
— clearance uréique standard : 31 %
— élimination de la P.S.P. : en 15 minutes : 8 %
en 70 minutes : 20 %

— culot urinaire : leucocytes et hématies très nombreux, quelques cylindres hyalins, pas de corps biréfringents.

La ponction biopsie rénale ramène 20 glomérules. Il s'agit d'une glomérulo-néphrite subaiguë. On retrouve constamment des lésions glomérulaires diffuses, des croissants épithéliaux, des synéchies et des lobulations du floculus. En outre, on note des trombi hyalins et des images de nécrose localisée de la membrane basale de certaines anses, identifiables comme des wire-loops. Ces divers éléments sont en faveur du diagnostic d'une lupo-érythémato-viscérite maligne. Il y a en plus quelques cylindres hyalins et hématiques dans les tubes distaux. Pas de nécrose fibrinoïde des vaisseaux. Quelques infiltrats d'histiocytes et de polynucléaires dans le tissu intersticiel (Dr Fabre).

Microscopie électronique. — Les lésions sont très importantes et diffèrent suivant les glomérules. On peut décrire :

a) des agglomérations de fibrinoïdes formant des masses d'anses fortement osmiophiles, paraissant englober la membrane basale ;

b) des lésions plus discrètes où la fibrinoïde respecte la membrane basale et forme une nappe continue sur son versant externe. Elle pousse vers l'endothélium des prolongements réalisant l'aspect de glomérulite à double membrane ;

c) au niveau de certaines zones, une multiplication très importante des cellules endothéliales peut être observée ainsi que la présence de dépôt hyalins (Dr Putois).

En résumé : cette malade présente une lupo-érythémato-viscérite avec manifestation cutanée typique, manifestation viscérale parmi lesquelles prédomine la néphropathie à type de syndrome néphrotique avec insuffisance rénale.

L'altération anatomique tant en microscopie optique qu'électronique concorde avec la gravité de l'atteinte clinique.

OBSERVATION N° IV

P... Marcelle, 46 ans, est hospitalisée dans le Service du Professeur Planques le 3 février 1961 pour syndrome fébrile important associé à une éruption cutanée érythémateuse sur la face externe de la jambe droite. Les antécédents sont banaux jusqu'à l'âge de 42 ans où, à la suite d'une exposition

au soleil, apparaît un érythème facial passager qui pourrait être d'origine lupique. A 45 ans, la malade présente des arthralgies fluxionnaires au niveau des poignets et des articulations métacarpo-phalangiennes des deux mains. Ce syndrome articulaire est accompagné d'un amaigrissement de 5 kg en un an.

A l'examen, on constate une éruption cutanée sur la jambe droite, face externe et crête tibiale : il s'agit de deux lésions à zone centrale croûteuse, noirâtre et à périphérie violacée, la dimension est celle d'une pièce de 10 francs. Au niveau du thorax existent des zones purpuriques.

L'examen cardio-vasculaire montre une tension artérielle à 10/7, un pouls à 100, l'auscultation est normale, à l'E.C.G. il y a un micro-voltage. On constate également un syndrome de Raynaud des quatre membres.

Le bilan pulmonaire est normal, mais il existe un petit épanchement pleural droit.

Enfin, l'examen ostéo-articulaire montre une limitation des mouvements au niveau des doigts, des poignets et des épaules.

Les différents examens complémentaires donnent les résultats suivants :

— vitesse de sédimentation : 155/161
— hémocultures : séro-Malte, séro-Ebert, négatives
— test de Waaler-Rose : + à 1/32
— hémogramme : G.R. 3.000.000
G.B. 12.700
— formule sanguine : polynucléose neutrophile
— médullogramme : hypoplasie de la lignée rouge
— *nombreuses cellules de Hargrave et nombreux corps lupiques*
— électrophorèse :

protidémie	95 g ‰	
albumine	41 %	
globulines α_1	3 %	$\frac{\text{S.A.}}{\text{S.A.}} = 0{,}68$
globulines α_2	7 %	
globulines β	5 %	
globulines γ	44 %	

— immuno-électrophorèse : augmentation des gammaglobulines portant sur les fractions les plus rapides. Dans le groupe β_1, absence complète de la β_1 A globuline.

— l'examen du fond d'œil montre un nodule dysorique du côté droit.
— la biopsie cutanée montre des lésions entre le derme et l'épiderme, associant infiltration et nécrose. Les cellules d'infiltration sont polymorphes. Dans ces régions le collagène est dégénéré, granuleux, clair-semé.
— la biopsie musculaire est normale.

Sur le plan rénal le bilan est pratiquement normal :
— pas de protéinurie,
— urée sanguine : 0,45 ‰
— culot urinaire : pratiquement normal
— l'urographie intraveineuse montre une sécrétion normale et une dilatation du calice inférieur droit
— clearance uréique maximum : 68 cc/min.
— élimination de P.S.P. : en 15 minutes : 17 %
en 70 minutes : 65 %

La ponction biopsie du rein met en évidence une glomérulite subaiguë avec atteinte artériolaire pré-glomérulaire et des dépôts de fibrinoïdes sous-endothéliaux (Prof. Bouissou).

Microscopie électronique. — On ne constate ici qu'une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale avec altération minime de l'endothélium et de l'épithélium. Aucune masse de fibrinoïde n'a pu être mise en évidence (Dr Putois).

En résumé, il s'agit d'une lupo-érythémato-viscérite avec surtout signes articulaires et atteinte rénale discrète. Les examens en microscopie optique et électronique ne montrent que des lésions glomérulaires mineures.

OBSERVATION N° V

L... Michel, 9 ans, est hospitalisé dans le Service du Professeur Sorel (médecine infantile) en novembre 1961. Dans ses antécédents on ne relève que quelques angines n'ayant jamais été suivies du moindre phénomène articulaire.

La maladie actuelle débute en février 1960. A cette époque, l'enfant présente un syndrome fébrile accompagné de douleurs abdominales qui conduisent rapidement à une appendicectomie. Dans les suites opératoires s'installe un état toxi-infectieux au cours duquel apparaissent deux signes majeurs : de violentes douleurs précordiales et une dyspnée avec cyanose. Le diagnostic de péricardite aiguë est porté sur l'en-

semble des éléments cliniques, radiologiques et électro-cardiographiques. Malgré l'absence de signes biologiques formels, on pense à une maladie de Bouillaud.

Le bilan rénal est alors strictement normal.

Le malade reçoit un traitement à base de pénicilline et de cortancyl qui améliore les signes cardio-vasculaires et réduit la température.

En novembre 1960, un mois après l'arrêt du traitement corticoïde réapparaissent un état fébrile, une dyspnée, de la tachycardie. On pense à un processus de péricardite récidivant. La recherche des cellules de Hargrave est négative. Le même traitement est institué et améliore rapidement le tableau clinique.

Un an après, le 3 novembre 1961, l'enfant présente un tableau strictement identique qui impose son hospitalisation dans le service de médecine infantile pour bilan.

A l'entrée, l'examen cardio-vasculaire était pratiquement normal, la tension artérielle à 13/7, le pouls à 84. Le reste du bilan clinique était également normal.

Les examens complémentaires pratiqués montrent :

— vitesse de sédimentation : 55/86
— fibrinogène : 8,5 g ‰
— anti-streptolysines : 50 U.
— prélèvement de gorge : staphyloccoque doré pathogène
— électrophorèse : augmentation des globulines α_2
— hémogramme : G.R. 4.290.000
G.B. 8.500
— formule sanguine : normale
— test de Waaler-Rose : + au 1/32
— *la recherche des cellules de Hargrave est positive* ainsi que celle des anticorps anti-D.N.A.
— les biopsies cutanée et musculaire sont normales.

Sur le plan rénal on ne constate qu'une protéinurie discrète à 0,20 %. On pratique toutefois une *ponction biopsie rénale* qui ne montre pas en microscopie optique d'images de néphropathie lupique. On ne note qu'une distension des anses capillaires, une modification de certaines parties des tubes excréteurs.

Microscopie électronique. — On a observé 5 à 6 glomérules de chaque rein. Tous les glomérules des deux côtés sont lésés. Les tubes, le tissu interstitiel, les vaisseaux sont intacts.

Les lésions des capillaires, glomérulaires sont constituées par un épaississement parcellaire de la membrane basale qui porte sur son versant interne des dépôts de substance fibrinoïde. Ces lésions se retrouvent au niveau du tissu intercapillaire et des cellules endothéliales.

Par endroit il existe une lésion de la capsule de Bowman constituée par un épaississement de la membrane basale.

Il existe un certain degré d'hypercellularité endothéliale et inter-capillaire. Les cellules épithéliales et les pédicelles sont respectées en nombre et en morphologie (Dr Régnier).

En résumé, cet enfant présente un lupus érythémateux, difficilement identifiable car il se manifeste d'abord sous la forme d'une péricardite isolée d'allure rhumatismale. Seule la présence de cellules de Hargrave permet de rattacher ce tableau au lupus. Du point de vue rénal, il existe une disproportion et un contraste important entre la latence clinique et les lésions morphologiques telles que les révèle la microscopie électronique.

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

Nous n'avons retenu dans notre étude que les cas où le diagnostic de L.E.D. était établi d'une manière indiscutable par la *présence de cellules de Hargrave.*

Au cours d'une rapide étude synthétique de nos observations nous avons essayé de dégager les points les plus importants de la clinique et de l'anatomie pathologique.

Le nombre limité de cas dont nous disposons nous interdit toute étude statistique. C'est pourquoi nous résumerons nos observations dans deux tableaux à la fin de ce chapitre.

I. — CIRCONSTANCES D'APPARITION

1°) Le terrain.

Nous n'avons présenté qu'une seule observation de lupus masculin, celle d'un enfant de 9 ans. Les quatre autres cas sont des femmes dont l'âge s'échelonne de 16 à 46 ans avec une moyenne de 28 ans.

Nous n'avons pas rencontré de maladie lupique à caractère familial.

2°) Circonstances d'apparition de la néphropathie lupique.

a) *Place de la néphropathie dans la maladie lupique.*

La manière dont la néphropathie s'intègre à l'histoire de la maladie lupique est variable. Les cinq malades

que nous avons présentés peuvent se répartir en trois groupes :

— le lupus est connu et diagnostiqué lorsque l'atteinte rénale apparaît. C'est le cas d'une de nos malades (obs. I). La néphropathie se manifeste 21 mois après que le diagnostic de lupus ait été porté ;

— la néphropathie apparaît après une histoire clinique de durée variable qui avait fait porter un diagnostic erroné. Nous avons trois cas de ce groupe : l'un était étiqueté « maladie périodique » (obs. II), l'autre périarthrite chronique rhumatismale (obs. IV), le troisième enfin, péricardite rhumatismale (obs. V) ;

— l'atteinte rénale fait partie d'un tableau de lupus complet au sein duquel elle passe au second plan. Mais l'interrogatoire approfondi montre que depuis un an il existait des signes d'un syndrome néphrotique discret (obs. III).

b) *Le temps de latence.*

La date d'apparition de la néphropathie par rapport au début de la maladie lupique est variable. Dans un cas (obs. III) le lupus débute par des manifestations rénales, dans les quatre autres cas, l'atteinte rénale est postérieure au début du lupus avec des temps de latence allant de huit mois (obs. V) à cinq ans (obs. II).

C'est dans l'observation III où les manifestations rénales sont les premiers signes du lupus que nous trouvons la néphropathie la plus grave. Cela souligne la gravité des néphropathies précoces au cours du L.E.D.

II. — CLINIQUE

1°) Les signes d'appel de la néphropathie.

— La protéinurie est absente dans deux cas, elle est variable chez les autres, le taux allant de 0,20 à 7,50 g % (obs. III). Elle est parfois intermittente.

— Il n'y a pas d'hématurie microscopique mais le compte d'Addis montre :

une hématurie microscopique dans trois cas sur cinq (obs. I, II, III) supérieure à 2.000 et qui peut monter jusqu'à 33.000 hématies par minute (obs. II),

une leucocyturie supérieure à 2.000 dans trois cas (obs. I, II, III) avec maximum de 22.000 leucocytes par minute (obs. II),

des cylindres granuleux dans un seul cas (obs. III).

— La tension artérielle est normale, les chiffres les plus élevés sont de 13,9 chez une malade de 29 ans (obs. III).

— Il existe deux syndromes néphrotiques : l'un peu important et transitoire (obs. II), l'autre beaucoup plus grave avec œdème massif, protéinurie élevée (7,50 g) et hypo-albuminémie (obs. III). Mais dans les deux cas, le cholestérol et les lipides étaient élevés ; nous n'avons donc pas observé de syndrome pseudo-néphrotique.

— Les fonctions rénales sont normales chez deux de nos malades (obs. IV, V). Chez les autres, elles étaient moyennement altérées puisque les chiffres de clearance uréique se situaient aux alentours de 25/30 cc/min., mais l'azotémie n'était pas très élevée, ne dépassant jamais 0,90 g ‰.

2°) Les autres signes cliniques du lupus.

Les divers signes de lupus sont rencontrés avec une fréquence très variable dans nos observations et il n'est que deux cas (obs. I et III) où le diagnostic de L.E.D. pouvait être établi sur l'aspect clinique.

— Les lésions de la peau et des phanères se retrouvent dans quatre cas sur cinq. Il s'agit soit de « vespertillio » typique (obs. I, III), soit de lésions atypiques (obs. IV), soit d'alopécie isolée et transitoire (obs. II).

— Les manifestations rhumatismales sont aussi fréquentes que les manifestations cutanées. Elles peuvent

être parfois très importantes, donnant le tableau d'une P.C. (obs. IV).

— Les atteintes des séreuses sont variables :

les péricardites se rencontrent trois fois (obs. II, III, V), dans la dernière observation, la péricardite domine le tableau clinique,

les épanchements pleuraux (obs. III, IV) et péritonéaux (obs. III) sont moins importants.

— L'atteinte cardiaque ne se retrouve qu'une seule fois, sous forme de myocardite (obs. IV), tandis que l'on ne peut authentifier cliniquement les atteintes endocarditiques sur l'existence de petits souffles systoliques transitoires.

— Enfin dans deux cas (obs. II, IV) il existe un syndrome de Raynaud important.

3) Les signes biologiques.

— Les cellules de Hargrave sont toujours présentes, de même qu'il y a une élévation constante de la vitesse de sédimentation, des γ globulines à des taux se situant entre 20 et 30 %. On constate une anémie marquée dans quatre cas. Par contre, la leucopénie est moins constante. Elle est même remplacée une fois (obs. IV) par une leucocytose avec polynucléose et dans trois cas le chiffre des globules blancs est normal.

— Dans les deux seuls cas où la sérologie a été faite, les résultats étaient positifs, dissociés. De même nous avons dans un cas (obs. IV) fait l'étude immuno-électrophorétique du sérum qui nous a montré une disparition complète des globulines β_1 A, signe classique du lupus.

— La recherche des anticorps anti-D.N.A. n'a été pratiquée que dans un seul cas (obs. V), elle a été positive.

4°) L'évolution.

Nous n'avons pas une idée précise sur l'évolution de l'affection rénale chez tous nos malades, soit par man-

que de recul, soit parce que certains ne sont restés que peu de temps dans le service et n'ont pas donné ultérieurement de leurs nouvelles. Toutefois, nous avons pu constater dans un cas une régression totale de l'insuffisance rénale, un an après qu'elle fut observée pour la première fois et l'état du rein est toujours normal trois ans après (obs. I). Dans deux autres cas (obs. II, III) l'insuffisance rénale est grave ; dans deux cas enfin il n'existait au moment de l'hospitalisation aucun signe clinique de néphropathie (obs. IV) ou simplement une protéinurie discrète (obs. V), alors qu'il existait déjà, comme nous le verrons ultérieurement, des images d'altération anatomique du rein.

III. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Toute notre étude a pu être faite sur le tissu rénal prélevé par ponction biopsie-aspiration, sauf dans un cas (obs. II) où l'autopsie a été pratiquée. Nous n'avons eu aucun incident, même minime, au cours des ponctions ou par la suite. Nous avons pu ainsi examiner huit prélèvements chez nos cinq malades.

Les cas que nous avons observés nous paraissent privilégiés, car par leur diversité allant de la simple albuminurie à l'insuffisance rénale en passant par le syndrome néphrotique, ils nous ont permis d'étudier le glomérule lupique à des stades différents de son évolution.

L'examen a été fait en microscopie optique et en microscopie électronique.

1°) En microscopie optique.

Les lésions portent essentiellement sur les glomérules. Les tubes sont pratiquement normaux ; il n'existe que quelques rares zones d'œdème intersticiel et d'infiltrats inflammatoires.

Nous avons rarement rencontré au niveau des glomérules les aspects histologiques classiquement décrits :
— épaississement de la membrane basale, 3 fois sur 5 (obs. II, III, IV),
— thrombi hyalins dans 2 cas (obs. II, III),
— nécrose fibrinoïde dans 2 cas (obs. I, II),
— image de wire-loop dans 1 cas (obs. III).

Nos observations peuvent être classées en 3 groupes:

a) observations I et V : malades ne présentant que des signes cliniques discrets avec un rein histologiquement sub-normal (quelques dépôts éosinophiles) ;

b) observation IV : malade ne présentant pas de manifestations cliniques avec une image de glomérulite subaiguë ;

c) observations II et III : malades présentant un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale et, du point de vue histologique, une glomérulo-néphrite subaiguë.

Il faut noter que dans ces deux cas, il a été possible de reconnaître la nature lupique de la néphropathie à l'examen histologique. Mais dans l'observation II, cet examen répété deux ans plus tard n'a montré que des images de glomérulo-néphrite chronique sans aucun aspect particulier permettant d'évoquer le lupus.

2°) En microscopie électronique.

L'exploration au microscope électronique confrontée avec les renseignements fournis par la microscopie optique complète utilement l'étude histologique de la néphrite lupique.

D'une façon générale, on peut dire que la microscopie électronique :
— précise les aspects lésionnels de la néphrite lupique et en particulier la topographie exacte des dépôts de fibrinoïde par rapport à la membrane basale glomérulaire ;

— montre en l'absence de lésions visibles au microscope optique, des altérations discrètes du floculus, apportant ainsi au diagnostic de cette affection, des éléments positifs de valeur ;
— permet de distinguer le glomérule lupique des lésions rénales glomérulaires observées au cours des autres maladies du collagène : périartérite noueuse, sclérodermie et dermatomyosite en particulier.

A) Répartition des lésions.

La variabilité est de règle.

Si les lésions sont diffuses frappant tous les glomérules, l'intensité des atteintes est variable d'un glomérule à l'autre.
— Au niveau d'un même glomérule, la répartition des lésions est irrégulière : certaines portions des boucles glomérulaires peuvent être totalement épargnées, d'autres présentent des lésions déjà importantes. Dans les stades initiaux de la maladie, le maximum des lésions se rencontre à la périphérie du floculus.

Ce manque d'uniformité des lésions n'enlève pas à la maladie son caractère systémique.

B) Etude analytique.

Nous étudierons successivement les lésions observées au niveau de :

— l'épithélium,
— l'endothélium,
— la membrane basale glomérulaire,
— la région centrolobulaire.

a) *les cellules épithéliales.*

— leur atteinte est tardive ;
— l'épithélium reste très longtemps normal, non congestif, sans altération des pédicelles.

On peut observer :

soit des signes banaux d'imbibition cytoplasmique avec multiplication des organites cellulaires,

soit des lésions en rapport avec un syndrome néphrotique : disparition des pédicelles avec formation de ventouses cytoplasmiques appliquées sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire,

soit enfin, plus caractéristique de la néphrite lupique, des dépôts de fibrinoïdes siégeant le plus souvent au contact de la membrane basale, mais pouvant parfois envahir le cytoplasme épithélial sous forme de mottes arrondies, fortement osmiophiles. Cet aspect, lorsqu'il est réalisé, coïncide avec des lésions majeures de l'endothélium et des altérations importantes de la membrane basale glomérulaire.

b) *les cellules endothéliales.*

— elles sont les premières atteintes ;

— il va s'agir :

soit d'une nette multiplication des cellules endothéliales,

soit de la fréquence des dépôts hyalins, peu nombreux, siégeant au sein même du cytoplasme endothélial; leur importance n'est en rien comparable à celle observée dans les glomérulo-néphrites chroniques et la glomérulose diabétique,

soit enfin de l'existence de masses de fibrinoïde dont le point de départ paraît être la région sub-endothéliale et qui, à partir de là, fuse vers le cytoplasme endothélial en le compartimentant plus ou moins étroitement mais sans jamais rétrécir de façon considérable la lumière capillaire.

c) *la membrane basale glomérulaire.*

Elle est à notre avis longtemps normale et dans sa structure et dans son épaisseur.

A un stade plus avancé, elle est creusée plus ou moins régulièrement sur son versant interne par la fibrinoïde. Ce n'est que dans les formes très évoluées que l'on constate un épaississement de la membrane basale.

Cet épaississement nous paraît lié à l'infiltration puis à la fragmentation de la membrane basale glomérulaire par la fibrinoïde.

Nous nous devons de souligner l'observation dans un cas (obs. IV) d'une membrane basale véritablement épaissie, ayant triplée son épaisseur sans qu'il n'y ait aucune modification de sa structure.

d) *la région centro-lobulaire.*

Elle est soit normale, soit également infiltrée par la fibrinoïde. Les dépôts hyalins que nous y observons ne sont pas plus nombreux que ceux présents dans un glomérule normal.

e) *les vaisseaux.*

Les vaisseaux péri-glomérulaires que nous avons pu observer présentaient un aspect normal.

C) Etude synthétique.

On peut dresser du glomérule lupique les schémas évolutifs suivants. On observe :

a) *les lésions mineures.*

Les glomérules sont en général histologiquement normaux. On observe :

— une infiltration fibrinoïde sub-endothéliale se présentant sous la forme d'une nappe continue ou disposée en petits paquets. Ces dépôts siègent de préférence à la périphérie des boucles glomérulaires ;

— la membrane basale conserve une épaisseur strictement normale. Son bord interne est soit régulier, soit creusé par la fibrinoïde ;

— on peut noter par ailleurs :

  — une multiplication des cellules endothéliales,

  — quelques dépôts de fibrinoïde au niveau du cytoplasme endothélial, en particulier au sein de la région centro-lobulaire.

b) *les lésions moyennes.*

A ce stade, on note :

— de plus importants dépôts de fibrinoïde qui suivant les cas :

  — forment des masses volumineuses au niveau des boucles glomérulaires : aspect en « bonnet phrygien ».

  — fusent vers l'endothélium, paraissant parfois doubler la membrane basale glomérulaire : aspect de glomérulite à double membrane.

  — s'agglomèrent les uns aux autres pour donner de volumineux nodules occupant tout ou partie de l'endothélium glomérulaire ;

— la membrane basale est encore soit normale dans son épaisseur, soit largement épaissie ;

— l'épithélium peut présenter des lésions des pédicelles s'il existe un syndrome néphrotique.

c) *les lésions majeures.*

C'est dans ces cas que l'on observe :

— une nette augmentation de l'épaisseur de la membrane basale, par infiltration et fragmentation (15 à 20.000 Å) ;

— un envahissement de l'endothélium par la fibrinoïde ;

— l'existence de dépôts de fibrinoïde au niveau de l'épithélium et la présence de « hyalins droplets ».

Ainsi progressivement, le matériel fibrinoïde a fusé dans toutes les couches structurales du glomérule, le bouleversant considérablement.

DISCUSSION

Peu de travaux d'ensemble sont dans la littérature consacrés à ce sujet. Les premières et principales observations ont été faites par M. Farquhar (44). Ses descriptions sont strictement superposables à celles que nous avons faites.

Pour cet auteur, le dépôt de fibrinoïde constitue également la lésion essentielle du rein lupique. Elle insiste cependant sur l'épaississement de la membrane basale. A notre avis, il ne s'agit pas d'un véritable épaississement de cette formation mais, comme nous l'avons souligné, d'un faux épaississement lié à l'infiltration par la fibrinoïde.

Il ne nous est pas possible actuellement de comparer les lésions ultrastructurales du rein lupique à celles des autres maladies du collagène, nos observations sont trop peu nombreuses. Cependant, dans les quelques cas que nous avons étudiés, les lésions nous ont paru totalement différentes :

— les dépôts de fibrinoïde étaient absents ou rarement notés,

— la membrane basale présentait dans certaines observations un important épaississement comparable à celui des glomérulo-néphrites chroniques,

— les dépôts hyalins siégeant au niveau de l'endothélium, ont été observés fréquemment.

	MANIFESTATIONS CLINIQUES					BIOLOGIQUES			RENALES		
	Manifestations cutanées	Articulaires	Pleurésies	Cardio-vasculaires	F.O.	Sérologie	Hématologie	gamma globulines	Protéinurie	Œdèmes	Insuffisance rénale
Obs. I	+ + +	+ +	—	—	+	±	Anémie leucopénie	23,4 %	—	—	+
Obs. II	—	+ + +	—	Syndrome de Raynaud	—	0	Anémie	31,8 %	+ + +	+ +	+
Obs. III	+ + +	+	±	Syndrome de Raynaud	—	±	Anémie	29 %	+ + +	+ +	+
Obs. IV	+ +	+ +	+	Syndrome de Raynaud	+	0	Anémie	30 %	—	—	—
Obs. V	—	—	—	Péricardite	—	0	—	Normales	+	—	—

	LESIONS GLOMERULAIRES										LESIONS TUBULAIRES				LESIONS DU TISSU INTERSTITIEL			LESIONS VASCULAIRES	
	Epaississement membrane basale	Cellularite	Thrombi hyalins	Wire-loops	Corps hémato-xyliques	Fibrinoide	Adhérences	Sclérose	Croissants épithéliaux	Dégénérescence	Atrophie	Dilatation	Cylindres	Œdème	Fibrose	Inflammation	Sclérose	Fibrinoide
Obs. I 5-11-1958	—	—	—	—	—	+	—	+ 1 gl.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Obs. I 3-3-1960	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Obs. II 26-9-1958	+ + +	+ + +	—	—	—	+ + —	—	+ 2 gl.	—	—	+	—	—	+	+	+ +	—	
Obs. II 17-9-1960	+ + +	+ + +	+ +	—	—	+	+	+ +	+	—	—	—	—	+	—	—	—	
Obs. III 4-1961	+ +	—	+ + —	— +	—	—	+	—	+ + +	—	—	—	+ + +	—	—	+ +	—	—
Obs. IV 2-1961			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Obs. V 11-1961	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-	—	—	—	—	—	—

CONCLUSIONS

A la fin de cette étude de la néphropathie lupique et après l'analyse de cinq observations anatomo-cliniques, nous pensons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° — L'étiologie du lupus erythémateux disséminé reste entièrement inconnue.

2° — Le mécanisme du lupus et de ses altérations rénales semble pouvoir s'expliquer par des phénomènes immunologiques. Toutefois, nous ignorons quel est le facteur essentiel déterminant l'ensemble des réactions immunologiques.

3° — Les néphropathies lupiques paraissent actuellement plus nombreuses. Ceci semble aller de pair avec l'évolution prolongée du lupus due aux progrès de la thérapeutique.

4° — Le pronostic de la néphropathie lupique est très grave.

5° — La microscopie électronique révèle des images caractéristiques de la néphropathie lupique. Elle permet

leur mise en évidence à un stade où il n'existe pas encore de manifestations cliniques et où l'étude du tissu rénal en microscopie optique peut ne pas montrer d'altérations.

Vu: *Le Président de thèse*,
P. MERIEL

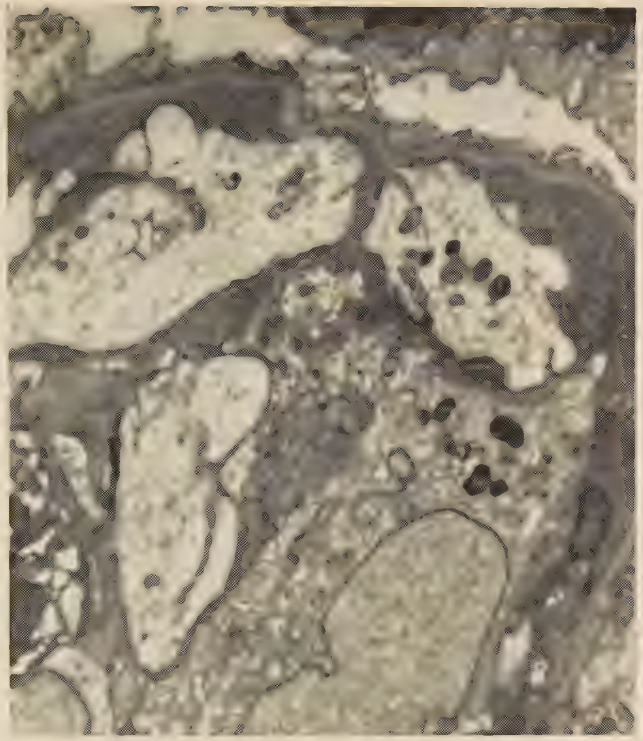
Vu: *Le Doyen*,
G. LAZORTHES

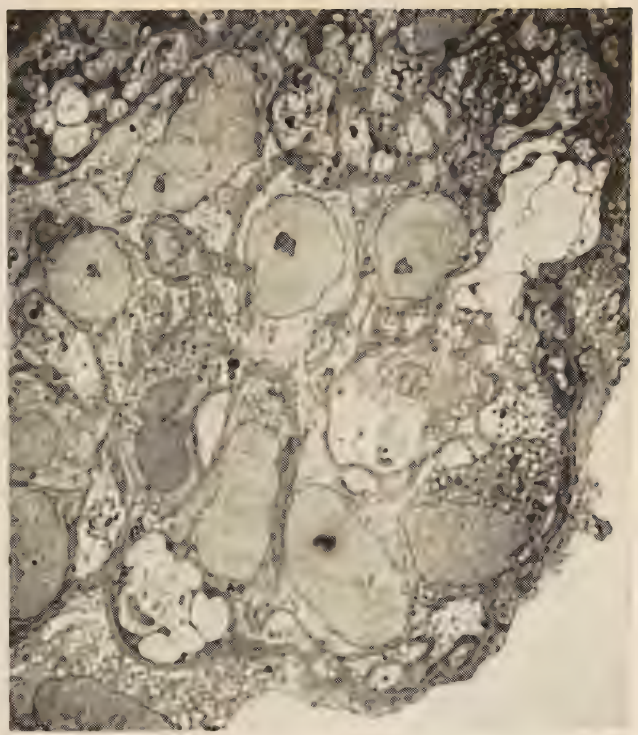
Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 7 mai 1960

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Vue d'ensemble d'une portion de glomérule. Altération discrète (dépôts de fibrinoïde dans les régions sub-endothéliales) avec multiplication des cellules endothéliales.

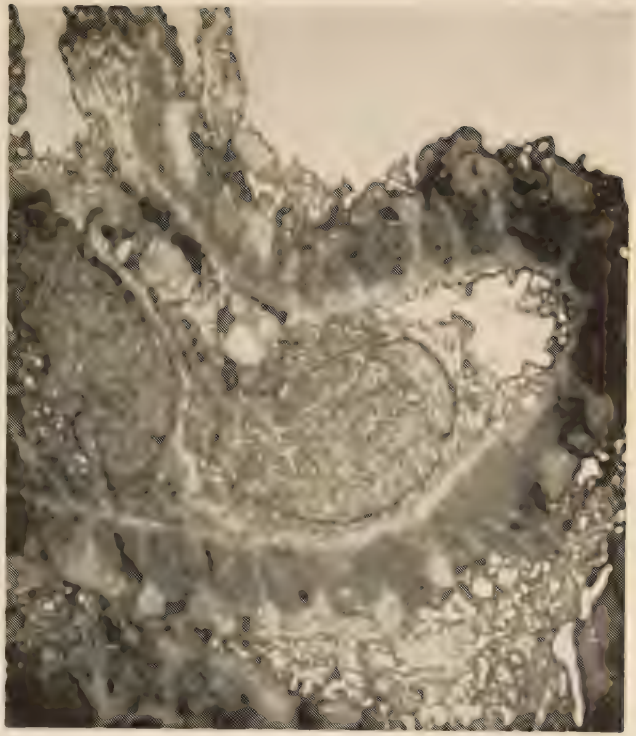
Aspect de glomérulite à double membrane: l'infiltration fibrinoïde double la membrane basale et fuse vers l'endothélium qu'elle compartimente.





Lésions évoluées. Membrane basale épaissie par l'infiltration de matière fibrinoïde. Lésions épithéliales et endothéliales associées.

Dépôt de fibrinoïde visible non seulement au niveau de l'endothélium mais aussi au niveau de l'épithélium. La membrane basale a une épaisseur quasi normale.



BIBLIOGRAPHIE

1. Allen A.C. — The Kidney: Medical and Surgical diseases. — New-York, Grune and Stratton, 1951.

2. Alshüler C. and Angevine D.M. — Histochemical studies on the pathogenesis of fibrinoïd. — *Am. J .Path.*, 1949, *25*.

3. Antoine B., Funck-Brentano J.C. — Protéinuries permanentes isolées, problèmes nosologiques et pronostiques. — *Entretiens de Bichat*. Tome Médecine 1960, 401.

4. Armas-Cruz J., Harnecker G., Ducach J., Lalil et Gonzalez F. — Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. — *Am. J. Med.*, 1958, *25*, 409-419.

5. Ayvazian L.F., Badger Th.L. — Disseminated lupus erythematosus occuring among student nurses. — *New-England J. Med.*, 1948, *239*, 565.

6. Badin J. — Sur la possibilité d'un facteur biochimique commun dans la pathogénie des collagénoses. — *Sem. des Hôp. Paris*, 1962, *1*, 64.

7. Baehr G., Klemperer P., Schiffrin A. — A diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis). — *Tr. A. Am. Physicians*, 1935, *50*, 139.

8. Baehr G. — Renal complications of endocarditis. — *Tr. A. Am. Physicians*, 1931, *46*, 87.

9. Baggenstoss A.M. — Visceral lesions in desseminated lupus erythematosus. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1952, *27*, 412.

10. Barber H.W. — Lupus erythematosus associated with streptococcal infection of the tonsil. — *Brit. J. Derm.*, 1919, *31*, 186.

11. Barbier F. — La cellule L.E. est-elle spécifique pour le lupus érythémateux aigu disséminé ? — *Acta méd. scand.* (Stockholm), 1953, *147*, 325.

12. Barnes S., Moffat T.W., Lane C.W., Weiss R.S. — Studies on the L.E. phenomenon. — *Arch. of Dermat.*, 1950, *62*, 771.

13. Berman L., Axelrod A.R., Goodman H.L., Mc Clauhery R.I. — So called lupus erythematosus inclusion phenomenon of bone marrow and blood. — *Am. J. Clin. Path.*, 1950, *20*, 403.

14. Berman L., Schreiner G. — Clinical and histologic spectrum of the nephrotic syndrome. — *A.M.J. of Med.*, 1958, *24*, 249.

15. Bertrand L. — Les cellules de la lupo-érythémato-viscérite maligne. — *Presse Méd.*, 1952, 929.

16. Besnier. — Traduction et commentaire du livre de Kaposi : « Pathologie et traitement des maladies de la peau », Paris, 1891.

17. Bonard E.L., Jornod J., Muller A.F. — Le L.E.D. Etude clinique de 13 cas. — *Rev. franç. d'ét. clin. et biol.*, 1957, *11*, 262.

18. Bossach E.T., Aldesberg D. — The nephrotic syndrome: attempt and classification by clinical and biochemical criteria. — *Clin. Res. Pro.*, 1955, *3*, 139.

19. Brenner J.J., Left W.A., Hochstein E. — Lupus erythematosus disseminatus sine lupo with the nephrotic syndrome. — *Am. J. Med.*, 1948, *5*, 288.

20. Bridge R.G., Foly F.E. — Placental transmission of the lupus erythematosus factor. — *Am. J. Med. Sci.*, 1954, *1*, 227.

21. Brooke M.G. — Lupus erythematosus and tuberculosis. — *Brit. J. Dermat.*, 1895, *7*, 72.

22. Brunsson J.C., Davis R.L. — Systemic fibrinoïd diseases. — *Arch. path.*, 1955, *60*, 593.

23. Brux (de) J .— Constitution et valeur immunologique de la substance fibrinoïde. — *Presse Méd.*, 1958, *66*, 220.

24. Brux (de) J. — Rôle des constituants globuliniques du fibrinoïde dans l'histogénèse et la classification des prétendues maladies du collagène. — *Presse Méd.*, 1958, *66*, 661.

25. Cazenave A. — *Annales des maladies de la peau*, 1851, *3*, 298.

26. Cook C.D., Wedg-Wood R.J.P., Craig J.M., Hartmann J.R., Janeway A. — Systemic lupus erythematosus. — *Pediatrics*, 1960, *26*, 570.

27. Cole L.R. — Periarteritis nodosa: Report of a case with characteristic urinary sediment. — *J.A.M.A.*, 1952, *149*, 1649.

28. Comens P. — Experimental hydralazine disease and its similarity to disseminated lupus erythematosus. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1956, *47*, 444.

29. Coons A.H. — Histochemistry with labelled antibody. — *Intern. Rev. Cytol.*, 1956, *5*, 1.

30. Coons A.H., Kaplan M.H. — Localization of antigen in tissus cells improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. — *Journ. Exper. Med.*, 1950, *91*, 1.

31. Crosnier J., Slama R., Montera H. (de). — Les lupo-érythémato-néphrites. Etude clinique et anatomique de 14 observations. — *Presse Méd.*, 1960, *68*, 148.

32. Crosnier J., Slama R., Montera H. (de). — Les lupo-érythémato-néphrites. II. Diagnostic différentiel, nosologie et traitement. — *Presse Méd.*, 1960, *68*, 371.

33. Daugherty W., Baggenstoss A.H. — Syndrom characterised by glomerulo-nephritis and arthritis: Libman-Sacks disease with predominately renal involvement. — *Arch. Int. Med.*, 1950, *35*, 900.

34. Delacretaz J., Inderbitzin Th., Mischer P. — Les phénomènes pseudo L.E. — *Schweiz Med. Wschr.*, 1954, 1103.

35. Derot M., Rathery M., Gomelsky J., Roudier R. — Forme rénale de la maladie de Libman-Sachs. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1958, *7-8*, 202.

36. Dubois E.L. — Current therapy of systemic lupus erythematosus. — *J.A.M.A.*, 1960, *173*, 1633.

37. Dubois E.L. — Prednisone and prednisolone in the treatment of systemic lupus erythematosus. — *J.A.M.A.*, 1961, *161*, 247.

38. Dubois L.E. — Systemic lupus erythematosus. Recent advence on its diagnosis and treatement. — *A.M. Int. Med.*, 1956, *45*, 163.

39. Ducrot H. — Comment reconnaître et traiter les néphropathies lupiques ? — *Presse Méd.*, 1960, *68*, 531.

40. Duperrat B. — Le lupus érythémateux disséminé. — Masson édit., 1958, 1 vol.

41. Ehrich W.E. — Nature of collagen diseases. — *Am. Heart. J.*, 1952, *49*, 121.

42. Ellis A., Bereston E.S. — Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause. — *Arch. Derm. and Syph.*, 1952, *65*, 170.

43. Farquhar M.G., Vernier R.L., Good R.A. — An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis and glomerulonephritis and lupus erythematosus. — *J. Exp. Med.*, 1957, *106*, 649.

44. Farquhar M.G. — Review of normal and pathologic glomerular ultra-structure. Proc. on the nephrotic syndr. — *Nat., Kidn. Dis. Fdn.*, nov. 1958, *6-8*, 1958, 2-25.

45. Farquhar M.G. — Electron microscope of renal biopsies. — *Bull. N.Y. Acad. Méd.*, 1960, *36*, 6, 419-423.

46. Fishberg A.M. — Hypertension and nephritis. — 5 ed. Philadelphia Lea and Febiger, 1954.

47. Fornara P., Genesi M. — Le lupus érythémateux disséminé aigu chez le nourrisson. — *Minerva Péd.*, 1955, *9*, 245.

48. Fox R.A. — Dissaminated lupus erythematosus. An allergic disease ? — *Arch. Path.* 1943, *36*, 311.

49. Freedman P., Peters J.H., Kark R.M. — Localisation of gamma globulin in the diseases kidney. — *Arch. Intern. Med.*, 1960, *105*, 505.

50. Gitlin D., Craig J.M., Janeway C.A. — Studies on the nature of fibrinoïd in the collagen diseases. — *Am. J. Path.*, 1957, *33*, 55.

51. Godmann G.L., Deith A.D., Klemperer P. — On the composition of the hematoxylin bodies of Syst. lup. eryth. — *Am. J. Path.*, 1956, *32*, 616.

52. Gold S. — Role of sulfonamides and penicillin in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. — Lancet, 1951, 268.

53. Gross L. — The cardiac lesions in Libman-Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. — *Am. J. Path.*, 1940, *16*, 375.

54. Grupper Ch., Gonnard P., Legrand J.C. — Collagénoses et métabolisme des acides aminés aromatiques. — *Bull Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1959, *66*, 4, 505.

55. Gueft B., Laufer A. — Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus. — *Arch. Path.*, 1954, *57*, 201.

56. Hamburger J., Godde-Jolly D., Pean V., Zambroscki S. — Les néphrites malignes avec lupus érythémateux aigu. — *J. Urol.*, 1950, *56*, 261.

57. Hargraves M.M., Richmond H., Morton R. — Presentation of two bone marrow elements, the « tart » cell and the L.E. cell. — *Proc. Staff Meet Mayo Clin.*, 1947, *23*, 25.

58. Harvey A.M., Shulman L.E., Tumulty P.A., Conley C.L., Schoenrich E.H. — Syst. lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. — *Medicine*, 1954, *33*, 291.

59. Haserick J.R. — Effect of cortisone and corticotrophin on prognosis of S.L.E. — *Arch. Dermat. and syph.*, 1953, *68*, 714.

60. Haserick J.R. — Modern concepts of S.L.E.: a review of 126 cases. — *J. chron. Dis.*, 1955, *1*, 317.

61. Haserick J.R., Bortz D.W. — Preliminary and short reports. Normal bone marrow inclusions phénomena induced by lupus erythematosus plasma. — *J. Invest. Derm.*, 1949, *13*, 47.

62. Haserick J.R., Long R. — Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serologic test for syphilis: presentation of five cases. — *Ann. Int. Med.*, 1952, *37*, 559.

63. Hebra F., Elpinger A. — Atlas der Hautkrankheiten. — Braumuller, Wein, 1856.

64. Heller P., Zimmermann H.J. — Nucleophagocytosis studies on three hundred thirty-six patients. — *Arch. Int. Med.*, 1956, *97*, 403.

65. Iversen P., Brun C. — Aspiration biopsy of the Kidney. — *Am. J. Med.*, 1951, *11*, 324.

66. Jadasson J. — Lupus erythematosus, in Mracek F. Handbuch der Hautkrankheiten. Vol. 3, Vienna, Alfred Hölder, 1904.

67. Jessar R.A., Laumont-Havers R.W., Ragan C.A. — Natural history of lupus erythematosus disseminatus. — *Ann. Int. Med.*, 1953, *38*, 717.

68. Kaposi H.K. — Neue Beiträge zur Kenntniss des lupus erythematosus. — *Arch. J. Dermat. u Syphil.*, 1872, *4*, 38.

69. Kark R.M., Muehrcke R.C. — Biopsy of Kidney in prone position. — *Lancet*, 1954, 1, 1047.

70. Keith N.M., Rowntree L.G. — A study of the renal complications of disseminated lupus erythematosus: report of four cases. — *Tr. A. Am. Phys.*, 1922, *37*, 487.

71. Klemperer P. — Pathogenesis of lupus erythematosus and allied conditions. — *Ann. Int. Med.*, 1948, *28*, 1.

72. Klemperer P. — Concept of collagen diseases. — *An. J. Path.*, 1950, *26*, 505.

73. Klemperer P., Pollack A.D., Baehr G. — Pathology of disseminated lupus erythematosus. — *Arch. Path.*, 1941, *32*, 569.

74. Klemperer P., Pollack A.D., Baehr G. — Diffuse collagen disease acute disseminated lupus erythematosus and diffuse sclerodermia. — *J.A.M.A.*, 1942, *119*, 331.

75. Klinge F. — Der rheumatismus; pathologisch-anatomische und experimental — pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. — *Ergebn. d. allg. Path. u Anat.*, 1933, *1*, 27.

76. Kurnick N.B. — A rationaltherapy of S.L.E. — *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1956, *97*, 562.

77. Krupp M.A. — Urinary sediment in visceral angiitis (periarteritis nodosa, lupus erythematosus, Libman-Sacks disease); quantitatives studies. — *Arch. Int. Med.*, 1943, *71*, 54.

78. Lee S.L., Michael S.R., Vural I.L. — The L.E. cell. — *Am. J. Med.*, 1951, *10*, 446.

79. Lian C., Siguier F., Duperrat B., Sarrazin A. — La lupo-érythémato-viscérite maligne. — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, *31*, 1308.

80. Marlow. — Familial occurence of systemic lupus erythematosus. — *J.A.M.A.*, 1960, *15*, 1641.

81. Marmont A. — Value and limitations of the L.E. cell test in the syndrome known as systemic lupus erythematosus withwout skin eruption. — *Acta hematol.*, 1955, *13*, 257.

82. Matossy-Raymond. — Contribution à l'étude du lupus éryhtémateux aigu disséminé. — *Thèse*, Paris, 1957.

83. Mellors R.C., Ortega L.G. — *Am. J. Path.*, 1956, *32*, 455.

84. Mériel P., Suc J.-M., Denard Y. — La ponction aspiration biopsie du rein. — *Presse Méd.*, 1956, *64*, 1733.

85. Mériel P., Denard Y., Moreau G., Suc J.-M., Putois J. — La biopsie rénale. Techniques et indications actuelles. — *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, *15-16*, 567.

86. Mériel P., Galinier F., Moreau G., Suc J.-M., Bonhoure J.-P. — Manifestations rénales de la maladie périodique. — *J. Urol.*, 1959, *65*, n° 3.

87. Miescher P., Vorleander K.O., — Immuno-pathologie clinique et expérimentale. — Ed. Méd. Flammarion, 1959.

88. Milliez P., Laroche C., Samarcq P., Lagrue G., Kaplan J.C. — Le rein des collagénoses. — *J. Urol.*, 1959, *65*, 101.

89. Milliez P., Lagrue G., Samarcq P., Kaplan J.C. — Le rein des collagénoses. — *Rev. Praticien*, 1961, *11*, 941.

90. Montgomery P., Muirhead E.E. — Fibrinoïd and hyalin, a differenciation according to characteristics. — *Am. J. Path.*, 1956, *32*, 613.

91. Montgomery H., Mc Creight W.G. — Disseminated lupus erythematosus. — *Arch. of Derm.*, 1949, *60*, 356.

92. Moolton S.E., Clark E. — Viremia in acute hemolytic anemia and in autohemagglutination. — *Arch. Int. Med.*, 1952, *89*, 270.

93. Movat H.Z., Moore H.R. — The nature and origin of fibrinoïd. — *Am. J. Path.*, 1956, *32*, 614.

94. Muehrcke R.C., Kark R.M., Pirani C.L., Pollack V.E. — Lupus nephritis. — *Williams and Wilkin Co*, 1957.

95. Mullins J.F., Watts F.L., Wilson Ch.J. — Plaquenil in the treatment of L.E. — *J.A.M.A.*, 1956, *161*, 879.

96. Neumann E. — Beiträge zur Kenntniss des lupus erythematosus. — *Wein. med. Wchnschr.*, 1863, *9*, 643.

97. Nishimura N. — Phenyl alanine and tyrosin in collagen diseases. — *Arch. Derm. Syp.*, 1961, *83*, 664.

98. Osler. — On the visceral complication of erythema exudativum multiforme. — *Am. J. Med. Sci.*, 1896, *110*, 629.

99. Palus J.-C. — L'amylose rénale. — *Thèse*, Toulouse, 1960.

100. Pautrier L.M. — Lupus érythémateux. — In Darier. *Nouvelle* pratique dermatologique. Vol. 3, Paris, Masson & Cie, 1936.

101. Pernet G. — Lupus érythémateux aigu d'emblée. — *Thèse*, Paris, 1908.

102. Perry M.M., Schroeder H.A. — Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine. — *J.A.M.A.*, 1954, *154*, 670.

103. Piquet. — Le lupus érythémateux disséminé. Etude clinique et thérapeutique. — *Sem. Hôp. Paris*, 1955, *70*, 327.

104. Pollack V.E., Pirani C.L., Kark R.M., Muehrcke R.C. — Effect of large doses of prednisone on renal lesions of lupus glomerulonephritis. — *Clin. Res.*, 1959, *7*, 285.

105. Potvliege P., Carpent G. — Etude anatomo-pathologique du rein

dans deux cas de lupus érythémateux disséminé. — *J. urol.*, 1959, *65*, 203.

106. Putois J. — La ponction-biopsie du rein. Structure et ultra-structure du rein normal et pathologique. — *Thèse*, Toulouse, 1959.

107. Rayer P. — Traité théorique et pratique des maladies de la peau. Fondé sur de nouvelles recherches d'anatomie et de physiologie pathologiques. — Paris, J.-B. Baillières, 1826.

108. Royer P. — Le lupus érythémateux disséminé chez l'enfant. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, *1*, 40.

109. Schreiner G.E. — Some observations on telescoped urinary sediments. — *Ann. Int. Med.*, 1955, *42*, 826.

110. Seligmann M. — Valeur et signification des anticorps anti-nucléaires pour le diagnostic du lupus érythémateux et la conception générale de la maladie lupique. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, *1*, 60.

111. Seligmann M. — Etudes immunochimiques sur le lupus érythémateux disséminé. — *Rev. Fr. d'Etud. Clin. et Biol.*, 1958, *6*, 558.

112. Shearn M.A., Priofski B. — Disseminated lupus erythematosus: analysis of thirty-four cases. — *Arch. Int. Med.*, 1952, *90*, 790.

113. Siguier F. — Maladies vedettes. — Masson & Cie, 1957.

113bis Siguier F., Betourne, Sarazin, Slama R. — Les néphrites du lupus érythémateux. A propos de 22 observations. — *Sem. Hôp. Paris.*, 1961, *37*, 1484.

114. Slama R. — Les glomérulo-néphrites malignes. — *Actualités néphrologiques* Hôp. Necker 1961.

115. Slama R. — Les lupo-érythémato-néphrites. — *Thèse*, Paris, 1959.

116. Slama R., Rueff B., Crosnier J. — La néphropathie du lupus érythémateux disséminé. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, *1*.

117. Slama R., Monterra H. (de), Crosnier J. — Les lupo-érythémato-néphrites. A propos de 9 observations avec contrôle histologique. — *J. Uro.*, 1959, *65*, 182.

118. Smith J.F. — The Kidney in lupus erythematosus. — *J. Path. Bact.*, 1955, *50*, 41.

119. Snyder. — Combined staff clinic systemic lupus erythematosus. — *Am. J. Med.*, 1960,*28*, 418.

120. Soffer L.J., Southern A.L., Weiner H.E., Wolf R.L. — Renal manifestations of systemic lupus erythematosus. Clinical and pathologic study of 90 cases. — *Ann. Int. Med.*, 1961, *3*,

121. Soffer L.J. — The therapy of systemic lupus erythematosus. — *J. Mt Sinaï hospital*, 1959, *26*, 297.

122. Stickney J.M., Keith N.M. — Atteinte rénale dans le lupus érythémateux. — *Arch. Int. Méd.*, 1940, *66*, 643.

123. Suksta A., Conley L. — Some observations on the L.E. cell. — *J. Labor., a. Clin. Med.*, 1951, *37*, 597.

124. Taft L.I., Dineen J.K., Mackay I.R. — The localisation and binding of serum proteins in the glomeruli of Kidney biopsies in disseminated lupus erythematosus and glomerulo nephritis. — *Austral. Annal. Med*, 1958, *7*, 5.

125. Teilum G. — Pathogenetic studies on lupus erythematosus disseminatus. — *Acta Med. Scandin.*, 1946, *123*, 126.

126. Tumulty P.A. — The clinical course of systemic lupus erythematosus. — *J.A.M.A.*, 1954, *156*, 947.

127. Van Bremen. — *American journal of Patholgy*, 1957, *33*, 769.

128. Vaquez J.J., Dixon J.F. — Studies on the immuno-chemical composition of inflammatory and degenerative lesions. — *Am. J. Path.*, 1956, *32*, 615.

129. Verloop M.C. — Some observations concerning the L.E. phenomenon. — *Acta Med. Scand. Stock.*, 1954, *148*, 183.

130. Vernier R.L., Farquhar M.G., Brunson J.G., Good R.A. — Chronic renal disease in children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1958, *96*, 306.

131. Wegelius O. — Amyloïdosis of the kidneys, adrenalis and spleen as a complications of acute disseminated lupus erythematosus treated with A.C.T.H. and cortisone. — *Acta Med. Scand.*, 1956, *66*, 2, 91-95.

132. Walsh J.R., Zimmermann H.J. — The demonstration of the L.E. phenomenon in patients, with penicillin hypersensitivity. — *Blood*, 1953, *8*, 65.

133. Ziff M. — Genetics, hypersensitivity and the connective tissue diseases. — *Am. J. Med.*, 1961, *30*, 1.

134. Zimmermann H.J., Walsh J.R., Heller P. — Production of nucleophagocytosis by rabbit, antileucocytic serum. — *Blood*, 1953, *8*, 651.

IMPRIMERIE CLÉDER
28, rue de la Pomme
T O U L O U S E